

^{99}Tc -MDP 对骨重建的影响

张萌萌*

吉林省骨质疏松诊疗中心(吉林大学第四医院),长春 130011

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0680-03

摘要: 双膦酸盐主要用于治疗以破骨细胞活性增加为病理特征的代谢性骨病,包括 Paget's 骨病(派杰氏病),肿瘤骨转移,恶性肿瘤引起的高钙血症和骨质疏松。从 P-O-P 结构的焦磷酸盐到 P-C-P 结构的第三代双膦酸盐,其抗骨吸收的作用随碳链接侧链的延长而增强。锝 [^{99}Tc] 亚甲基二膦酸盐 (^{99}Tc -MDP) 是双膦酸盐的一种,其主要成分是锝 [^{99}Tc] 经氯化亚锡还原后与亚甲基二膦酸盐形成的螯合物,具有稳定的 P-C-P 键,被骨生成区和带有炎症的骨与软骨组织摄取,不仅有效降低血中免疫调节因子、抑制病理复合物产生;而且多项国内外研究发现, ^{99}Tc -MDP 免疫调节同时具有抑制破骨细胞活性及修复破骨的作用,引起骨质疏松研究者的关注。本文综述了 ^{99}Tc -MDP 对骨重建影响的研究进展。

关键词: 锝 [^{99}Tc] 亚甲基二膦酸盐 (^{99}Tc -MDP); 骨重建; 细胞因子; 骨吸收; 骨形成

The effect of ^{99}Tc -MDP on bone remodeling

ZHANG Mengmeng

The Treatment Center of Osteoporosis, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, China

Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: Bisphosphonates are mainly used in the treatment of metabolic bone diseases, which is characterized by the pathological features of increased osteoclast activity, including Paget's bone diseases (Paget's disease), bone metastases, tumor-induced hypercalcemia, and osteoporosis. From the P-O-P structure in pyrophosphate to the P-C-P structure in the 3rd generation bisphosphonate, the anti-resorption effect enhances with the extension of the carbon linked side chains. Technetium [^{99}Tc] methylenediphosphonate (^{99}Tc -MDP), a kind of bisphosphonate, mainly constitutes the chelate formed by the reduced technetium [^{99}Tc], after reacting with the stannous chloride, and the methylene bisphosphonate. It has a stable P-C-P bond, which can be absorbed by bone formation area and bone or cartilage tissues with inflammation. It can not only effectively reduce the blood immunomodulatory factors and inhibit pathological complexes producing, but also inhibit osteoclast activity and repair the broken bone in various national and international studies, which has caused much attention by osteoporosis researchers. This paper reviews the research progress of the effect of ^{99}Tc -MDP on bone remodeling.

Key words: Technetium [^{99}Tc] methylene diphosphonate (^{99}Tc -MDP); Bone remodeling; Cytokines; Bone resorption; Bone formation

双膦酸盐应用于临床始于 1990 年代,主要被用于治疗以破骨细胞活性增加为病理特征的代谢性骨病,包括 Paget's 骨病(派杰氏病),肿瘤骨转移,恶性肿瘤引起的高钙血症和骨质疏松。

从 P-O-P 结构的焦磷酸盐到 P-C-P 结构的第三代双膦酸盐,其抗骨吸收的作用随碳链接侧链的延长而增强。锝 [^{99}Tc] 亚甲基二膦酸盐 (Technetium [^{99}Tc] methylenediphosphonate, 以下简称 ^{99}Tc -MDP) 是双膦酸盐的一种,其主要成分是锝 [^{99}Tc] 经

氯化亚锡还原后与亚甲基二膦酸盐形成的螯合物。具有稳定的 P-C-P 键,对骨组织有良好的靶向性,进入体内后被骨生成区和带有炎症的骨关节和软骨迅速摄取、蓄积^[1]。曾作为免疫调节剂在临床应用,对于其降低血中免疫调节因子、抑制病理复合物产生;清除体内自由基,保护超氧化物歧化酶(SOP)活性的作用已有报道。

但是,近年来国内外多项研究发现, ^{99}Tc -MDP 免疫调节同时具有抑制破骨细胞活性及修复破骨的作用,引起骨质疏松研究者的关注。

本文综述了 ^{99}Tc -MDP 对骨吸收、骨形成及细胞

*通讯作者: 张萌萌, E-mail: zhmm5866@163.com

因子影响的研究进展。

1 抑制破骨细胞活性

骨是由钙离子和磷所组成的结晶沉着于胶原组成,是具有新陈代谢的活组织,由破骨细胞不断吸收旧骨和成骨细胞不断形成新骨的紧密偶联完成骨重建。

骨吸收的最初阶段是羟基磷灰石的溶解,接下来是骨有机物质的吸收和降解,分泌 MMP。在骨吸收过程中 RANKL 与 RANK 结合促进破骨细胞分化和形成;成熟的破骨细胞分泌 TRACP5b。

双膦酸盐进入体内后,优先被骨组织吸收和吸附,使其可以与骨吸收期的破骨细胞接触。在骨吸收期,双膦酸盐通过细胞吞噬作用进入破骨细胞。一些研究显示了双膦酸盐通过多种途径干预破骨细胞骨吸收,影响破骨细胞的募集,分化和再吸收活性,并直接诱导细胞凋亡的通路^[2-4]。

侯亚义等^[5]利用来源于 C57BL/6 小鼠的 RAW264.7 巨噬细胞株和由骨髓衍生的巨噬细胞,建立破骨细胞生成的体外模型,研究了 RANKL 中一些关键因子的表达。显示⁹⁹Tc-MDP 通过抑制 RANKL 诱导的 MAPK 信号通路;该试验还发现⁹⁹Tc-MDP 显著抑制破骨细胞的标志物 CD51, TRACP、Cathepsin K 及 MMP-9 的表达,从而抑制破骨细胞生成。

2 影响细胞因子的表达

在骨重建过程中白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)被认为是骨组织微环境中溶骨细胞因子网络中的关键成员。骨组织的高转换状态常伴有骨组织和外周血 IL-1 水平升高,与绝经后妇女雌激素水平降低白介素(IL)表达失控相关。IL-6 的主要作用是促进破骨性谱系细胞生成,是绝经后骨质疏松的重要致病因子^[6]。TNF 直接刺激破骨细胞前体细胞的增殖和分化,增强基质细胞中前破骨源性细胞的活性。

张萌萌等^[1]对 113 例绝经后骨质疏松患者的研究发现,⁹⁹Tc-MDP 治疗后 3 个月,骨质疏松患者血中 IL-1、IL-6 含量开始下降,治疗后 9 个月、12 个月 IL-1、IL-6 呈持续下降趋势,同时骨密度较治疗前升高。刘晚霞等^[7]对 35 例绝经后骨质疏松患者⁹⁹Tc-MDP 治疗的观察,也得到了相同的结果,治疗组骨密度较治疗前增加。

3 促进骨形成

骨的重建伴随人一生。骨重建是破骨细胞和成骨细胞共同完成的旧骨退化,等量新骨取代的骨组织更新过程。骨吸收时破骨细胞清除旧骨的矿物质,骨形成时成骨细胞先形成类骨质并矿化形成新骨。

美国南加州大学^[8]建立去卵巢(OVX)骨质疏松小鼠模型,研究⁹⁹Tc-MDP 是否可以作为一种新的抗骨吸收药物,治疗雌激素缺乏引起的骨吸收,结果发现⁹⁹Tc-MDP 通过抑制破骨细胞活性、促进骨髓间充质干细胞(BMSC)骨源细胞分化,增加 OVX 诱导的骨质疏松模型的骨密度。

虞伟衡等^[9]建立兔关节骨质疏松动物模型,研究⁹⁹Tc-MDP 对兔骨质疏松动物模型的作用。发现治疗组骨密度和骨形态计量值较治疗前明显升高,骨质疏松动物模型组的骨组织破坏逐渐修复。虞伟衡^[9]另一项对银屑病关节炎患者⁹⁹Tc-MDP 治疗的研究结果显示,腕关节⁹⁹Tc-MDP 骨显像 ROI(感兴趣区)放射性摄取计数有不同程度的改善。

高克加等^[10]在糖皮质激素诱导的兔骨质疏松模型中研究发现,⁹⁹Tc-MDP 可增加骨密度。在兔股骨头坏死模型中,⁹⁹Tc-MDP 可增加坏死区骨小梁和骨密度。对股骨头缺血性坏死的患者经⁹⁹Tc-MDP 治疗后,股骨头/股骨干放射性比值或股骨头/骶骨的放射性比值均有明显的改变。

张学武等^[11]建立了糖皮质激素诱导骨质疏松的大鼠模型,应用显微 CT 研究不同剂量的⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐(MDP)对糖皮质激素诱导的骨质疏松大鼠胫骨微结构的影响,糖皮质激素诱导的大鼠骨体积/总体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数目(Tb.N)、骨小梁分离度(Tb.Sp)和皮质骨厚度(Ct.Th)明显改善。

4 ⁹⁹Tc-MDP 体内代谢与安全性

双膦酸盐对骨组织优于其他组织的高度选择性是其临床疗效与安全性的基础^[12]。药代动力学试验表明^[13,14],⁹⁹Tc-MDP 血浆结合率约为 80%,吸收后的药物约 20%~60%被骨组织迅速摄取,骨中达峰时间约为用药后 2 h,其余部分能迅速以原型经肾排出,24 h 内 99%集中于骨,发挥作用。虞伟衡,高克加,张萌萌,刘晚霞等^[1,7,9,10]的研究显示了⁹⁹Tc-MDP 的安全性。

在众多潜在风险因素中,Treg/Th17 细胞是有

助于双膦酸盐引起下颌骨坏死(BRONJ)发病的重要的免疫成分。施松涛等^[8]对卵巢切除诱导的骨质疏松模型应用⁹⁹Tc-MDP治疗研究,同时对比了两种双膦酸盐引起下颌骨坏死(BRONJ)的风险,结果显示,⁹⁹Tc-MDP促进BMMSC骨源细胞分化,但不抑制Treg细胞,不激活Th17细胞,不会引起BRONJ相关性疾病。

⁹⁹Tc-MDP区别于其他双膦酸盐是在P-C-P键侧链上载带了金属离子,所以它不但具有双膦酸盐进入破骨细胞,通过多种途径干预骨吸收,促进成骨细胞的增殖和分化的作用,同时也具有清除体内自由基,降低血中免疫调节因子水平,抑制病理复合物产生,调节自身免疫的功能。

双膦酸盐从发现到应用于临床,经历了漫长的时间,对其结构与活性、作用机制的研究引领骨质疏松领域治疗理念的不断更新,为不同种类双膦酸盐作用于破骨细胞、成骨细胞、骨重建局部调节因子的分子机制和临床特征,提供了有力的循证医学证据。

【参 考 文 献】

- [1] Zhang Mengmeng, Liu Zhonghou, Wu Naibao, et al. The regulation of YunKe in bone metabolism of postmenopausal osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14 (9): 659-660. (in Chinese)
- [2] Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone, 2010, 48: 677-692.
- [3] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis International, 2008, 19: 733-759.
- [4] Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Current Pharmaceutical Design, 2003, 11: 196-214.
- [5] Yayi Hou, Wei Gong, Huan Dou, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate inhibits receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-induced osteoclastogenesis. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2012, 39: 886-893.
- [6] Schoeler D, Grutzkau A, Henz BM, et al. Interleukin-6 enhances whereas tumor necrosis factor alpha and interferons inhibit integrin expression and adhesion of human mast cells to extracellular matrix protein. J-Invest-Dermatol, 2003, 120: 795-801.
- [7] Liu Wanxia, Liu Jianbin. The Term Efficacy of ⁹⁹Tc-MDP and the calcium treat postmenopausal osteoporosis [J]. Practical Geriatrics, 2002, 16(4): 219-220. (in Chinese)
- [8] Songtao Shi, Yinghua Zhao, Lei Wang, et al. Technetium-99 Conjugated with Methylene Diphosphonate Ameliorates Ovariectomy-Induced Osteoporotic Phenotype without Causing Osteonecrosis in the Jaw[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 10.
- [9] Yu Weiheng, Zhang Hangming, Zheng Wanfang, et al. The Study of Isotope Medicine ⁹⁹Tc-MDP Applied to Animal Tests and its Curative Effects for Psoriasis Arthritic [J]. Hebei Medicine, 2005, 11(4): 289-292. (in Chinese)
- [10] Gao Kejia, Ye Zhiwei, Li Wei, et al. The study of ⁹⁹Tc-MDP and BONING in the treatment on the animal osteoporosis model [J]. Chinese Journal of Medical Practice, 2005, 4(9): 865-867. (in Chinese)
- [11] Zhang Xuewu, Ning Ying, Zhu Jiabin, et al. Effects of ⁹⁹Tc-MDP on tibial microarchitecture of glucocorticoid-induced osteoporotic rats[J]. Journal of China-Japan Friendship, 2011, 25(4): 216-219. (in Chinese)
- [12] Hu Jiefen, Chen Yi, Wu Wen. Development and clinical application of bisphosphonates [J]. China Joint Surgery (Electronic Version), 2013, 7(2): 265-268. (in Chinese)
- [13] Li Maoliang, Li Mingqi, Zhang Yi, et al. The Bisphosphonate drugs used to treat osteoporosis and cancer of bone metastases. Chinese patent: 00100083.7, 2001, 07, 11. (in Chinese)
- [14] Li Maoliang, Li Mingqi, Zhang Lizhu, et al. The Treatment drug for rheumatoid diseases. Chinese patent: 94113040061, 1995, 05, 03. (in Chinese)

(收稿日期: 2014-04-10)

99 Tc-MDP 对骨重建的影响

作者: [张萌萌, ZHANG Mengmeng](#)
作者单位: [吉林省骨质疏松诊疗中心 吉林大学第四医院, 长春, 130011](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406021.aspx