



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.019

<http://www.lclblzz.com/articles/362>

促骨形成药物的研究进展

王玉婵 综述 邢学农 审校

(安徽医科大学附属省立医院内分泌科, 合肥 230001)

[摘要] 骨质疏松症所引起的脆性骨折严重影响老年人的健康和生活质量。目前, 抗骨质疏松治疗的药物主要有骨吸收抑制剂和骨形成促进剂两大类; 而临床用于治疗的大多为骨吸收抑制药物, 仅有重组人甲状旁腺激素是唯一上市的治疗骨折疏松的促骨形成药物。胰岛素样生长因子-1、钙离子受体拮抗剂、骨形成蛋白、Wnt信号通路阻滞剂等一批新型促骨形成药物正在体内和体外实验之中。随着研究的不断深入, 这些促骨形成药物必将会有广阔的应用前景。

[关键词] 骨质疏松; 骨形成; 骨形成促进剂

Research advances in promoting bone formation drugs

WANG Yuchan, XING Xuenong

(Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract Osteoporosis can induce fragility fractures and seriously affect the health and quality of life of the elderly. Currently, anti-osteoporosis drugs include inhibitors of bone resorption and bone formation accelerator. Most of them are bone resorption blockers except recombinant human parathyroid hormone. A group of new bone formation drugs, such as insulin-like growth factor-1, calcium antagonists, bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathway blockers, are studied in vivo and in vitro. With the advances in the study, these drugs will certainly show a broad application prospect.

Key words osteoporosis; bone formation; bone formation accelerator

骨质疏松是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征、导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病, 尤其是老年人, 由于骨代谢功能减退, 钙吸收能力逐渐降低, 极易发生骨质疏松, 严重影响老年人的健康和生活质量。抗骨质疏松治疗药物主要有抑制骨吸收药物和促进骨形成药物。

目前临床上常用的降钙素、二磷酸盐、雌激素等大都是抑制骨吸收药物, 不宜用于某些老年性骨吸收和骨形成均明显低下的骨质疏松患者。近年来, 不少研究^[1-7]致力于发现具有促骨形成作用的药物, 笔者就此类药物研究进展作一综述。

收稿日期 (Date of reception): 2013-11-13

通信作者 (Corresponding author): 邢学农, Email: xinsy1@126.com

1 甲状旁腺激素及甲状旁腺素相关肽

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是维持机体钙磷代谢平衡的一种重要的调钙激素,骨骼是其主要的靶组织之一。PTH对骨代谢的影响取决于暴露类型:若骨骼持续暴露在高密度PTH中,破骨细胞活性将会增加而导致骨吸收增加;若间歇性暴露于小剂量的PTH中,则有助于激活成骨细胞从而促进骨形成发生^[1]。目前,特立帕肽(重组人甲状旁腺素1-34氨基端片段, rhPTH1-34)是美国唯一被食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准上市用于治疗骨质疏松的促骨形成药物。在欧洲,重组人甲状旁腺素1-84(rh1-84)也被批准使用。在一项随机对照试验^[2]中,将102例桡骨远端骨折且未行手术治疗的绝经后骨质疏松妇女随机分为3组,分别给予安慰剂、20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 和40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 特立帕肽皮下注射,疗程8周,结果发现20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组骨骼愈合时间较安慰剂组明显缩短,表明特立帕肽能加速骨折修复。Peichl等^[3]将65例耻骨骨折患者随机分为2组,一组应用100 $\mu\text{g}/\text{d}$ rhPTH1-84,另一组用安慰剂作为对照组,结果发现PTH组骨骼愈合时间明显短于对照组,且PTH组疼痛的减轻和功能的改善明显优于对照组。Lindsay等^[4]选取了1 637名来自17个国家99个医疗机构的绝经后妇女(绝经5年以上且有1处中度或2处轻度的胸腰椎椎体骨折),将其随机分为3组,分别给予安慰剂、20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 和40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 特立帕肽,持续18个月后终止给药,继续随访18个月,发现相较于安慰剂组,20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 和40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 特立帕肽组的骨折风险分别下降41%和45%。在此期间,安慰剂组使用骨质疏松药物的比例更大,但特立帕肽组持久预防骨折的效果仍显而易见。他们认为在停用特立帕肽后,其降低椎体骨折风险的效果可持续18个月以上。Dennis等^[5]将238例妇女随机分为4组,分别予以不同的治疗方案持续治疗2年,具体如下:1)第1年予以rh1-84 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ 皮下注射,第2年予以阿仑膦酸钠(PTH-阿仑膦酸钠组);2)第1年予以PTH,第2年予以安慰剂(PTH-安慰剂组);3)第1年予以阿仑膦酸钠联合rh1-84,第2年予以阿仑膦酸钠(联合治疗-阿仑膦酸钠组);4)阿仑膦酸钠持续使用2年(阿仑膦酸钠组)。4组均予以补充钙剂及维生素D。结果显示使用PTH治疗1年,骨密度呈显著上升趋势,该趋势在停药后迅速消失,而PTH治疗1年后立即使用阿仑膦酸钠,可使骨密度进一步增加,研究未发现联合用药与

单独用药的区别。但在动物实验^[6]中发现,雌性F344大鼠长期、大剂量应用rh PTH1-34,骨肿瘤的发生率有所增加。基于上述原因及rhPTH1-34在上市之前的临床试验并未有2年以上药物疗效及安全性的评估,FDA推荐本品连续使用期限 ≤ 2 年。

2 胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种重要的成骨细胞功能调节因子,在肝和骨骼等组织中合成,它可介导生长激素对骨骼纵向生长的效应,亦可直接作用于骨骼,是骨骼发育和骨量维持所必需的。IGF-1主要影响成骨细胞的分化并抑制其凋亡,IGF-1与成骨细胞中的受体结合后,可刺激成骨细胞分化,增加成骨细胞胶原蛋白产生,它还能通过抑制成骨细胞胶原蛋白酶的活性抑制胶原降解^[7]。Boonen等^[8]观察rhIGF-1及其结合蛋白的复合物(rhIGF-1/IGFBP-3)的作用及其安全性,对30例髌骨骨折的老年妇女分别给予安慰剂及不同剂量rhIGF-1/IGFBP-3复合物治疗[0.5 mg/(kg.d)或1.0 mg/(kg.d)],2个月后发现rhIGF-1/IGFBP-3复合物治疗组尤其是大剂量组密度及肌力较安慰剂组明显升高,且无任何不良反应。

3 钙离子受体拮抗剂

细胞外钙离子通过钙受体(extracellular Ca^{2+} -sensing receptor, CaR)与G蛋白偶联,调节PTH分泌,钙离子受体拮抗剂能降低CaR的敏感性从而增加PTH的产生。间歇性PTH治疗可以增加骨质量和降低骨质疏松患者骨折的发生率^[9]。钙离子受体拮抗剂可能通过间歇性增加内源性PTH释放产生类似的效应。有动物实验^[10]发现,每天给予去卵巢大鼠口服SB-423557(第2代CaR拮抗剂)(50 mg/kg)可增加骨形成及骨强度。ronacaleret盐酸盐是一种口服的活性钙离子受体拮抗剂先导化合物,在I期临床试验^[11]中,它能快速而短暂地增加血液中PTH和重要骨形成标志物水平,在健康、非骨质疏松绝经后妇女中使用安全性已被证实。

4 骨形成蛋白

骨形成蛋白属于转化生长因子 β 超家族成员,具有很强的诱导成骨能力,它能诱导骨髓间充质

干细胞和其他细胞的有丝分裂及成骨细胞的分化,大量的实验和临床试验^[12]已证实其使用的安全性和诱导骨形成的功效。Turgeman等^[13]在大鼠模型中发现, rhBMP诱导骨的形成,且骨量的增加与骨髓间充质干细胞、成骨细胞活性增加及细胞凋亡减少相关。Angle等^[14]在股骨缺损大鼠中植入携带不同剂量rhBMP-2的可吸收胶原蛋白海绵,结果发现rhBMP-2刺激骨修复的最佳剂量为12 μg ,高于或低于此剂量刺激骨形成效果均较弱。随着重组DNA技术的使用, rhBMP-7和rhBMP-2已分别自2001年和2002年被批准使用于临床,目前rhBMP在临床上主要用于骨折愈合和椎体间融合;但有回顾性研究^[15]显示,使用rhBMP可增加神经根炎的发生率和再次手术的风险。

5 Wnt信号通路阻滞剂

5.1 骨硬化蛋白的单克隆抗体

骨硬化蛋白是由硬化蛋白基因编码的糖蛋白,由213个氨基酸组成,且仅由骨细胞分泌^[16]。骨硬化蛋白抑制Wnt信号通路,由于Wnt信号通路参与骨形成,因此硬化蛋白是一种骨形成的生理抑制剂^[17]。骨硬化蛋白通过抑制成骨细胞从而降低骨形成,通过阻断骨硬化蛋白,可实现骨的合成代谢^[18]。过度表达人骨硬化蛋白的转基因小鼠,其成骨细胞活性显著降低并表现出低骨量和骨强度降低^[19];而缺乏硬化蛋白的小鼠骨密度则表现出弥漫性增加^[20]。骨硬化蛋白的单克隆抗体可拮抗其对骨形成的抑制作用,从而起到治疗骨质疏松的作用。动物实验^[18]表明,骨硬化蛋白的单克隆抗体能有效治疗小鼠绝经后骨质疏松,增加骨量、骨密度及骨强度。Ominsky等^[21]将性腺完整的雌性食蟹猴随机分成3组,每月1次分别于皮下注射不同剂量(3, 10和30 mg/kg)人骨硬化蛋白单克隆抗体,为期2个月,结果显示各组不同骨骼部位骨矿物质含量和骨密度显著增加,在最高剂量组中,腰椎骨小梁厚度及骨强度显著增加。一项随机对照研究^[22]表明:AMG785(一种骨硬化蛋白的单克隆抗体)的给药剂量与骨形成标志物前胶原N-端前肽、骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素呈正相关,与骨吸收标志物sCTX呈负相关;与对照组相比,用药组腰椎及髌部骨密度明显增加。

5.2 抗Dkk-1的单克隆抗体

Dkk-1是一种自然产生的Wnt信号通路的拮抗

剂,可通过抑制通路中的低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6和卷曲蛋白阻断Wnt信号诱导的骨形成。在体外实验^[23]中,抗Dkk-1的单克隆抗体与Dkk-1的C-端抗原表位具有很高的亲和力,可干扰Dkk-1与受体的相互作用。有研究^[24]表明:抗Dkk-1的单克隆抗体能显著增加血清前胶原N-端前肽浓度和诱导皮质骨内层表面和骨小梁内新骨形成,可改善卵巢切除大鼠股骨及腰椎骨量减少。Glantschnig等^[25]给去卵巢猕猴皮下注射RH2-18(一种人抗Dkk-1的单克隆抗体),治疗3, 6, 9个月后,骨小梁密度分别增加3.1%, 4.6%和5.6%,治疗9个月后,胫骨远端的体积骨密度增加3.7%。

6 结语

在上述促进骨形成药物中,PTH是唯一通过美国FDA批准作为治疗骨质疏松的药物,其他尚在动物试验或临床试验阶段,相信随着研究的进一步深入,将会有更多更好的骨形成促进剂用于临床治疗。

参考文献

1. Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone[J]. *J Bone Miner Res*, 1992, 7(1): 65-72.
2. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2): 404-414.
3. Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(17): 1583-1587.
4. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(18): 2024-2030.
5. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(6): 555-565.
6. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose[J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(4): 426-438.
7. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH[J]. *Bone*, 2007, 40(6): 1434-1446.

8. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-1/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1593-1599.
9. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 688-703.
10. Kumar S, Matheny CJ, Hoffman SJ, et al. An orally active calcium-sensing receptor antagonist that transiently increases plasma concentrations of PTH and stimulates bone formation[J]. *Bone*, 2010, 46(2): 534-542.
11. Balan G, Bauman J, Bhattacharya S, et al. The discovery of novel calcium sensing receptor negative allosteric modulators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(12): 3328-3332.
12. 邵华一, 李卓荣. 骨形态发生蛋白与抗骨质疏松药物研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(5):364.
SHA O Huayi, LI Zhuorong. Advance of bone morphogenetic protein2 and antiosteoporosis drugs[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2008, 17(5):364.
13. Turgeman G, Zilberman Y, Zhou S, et al. Systemically administered rhBMP-2 promotes MSC activity and reverses bone and cartilage loss in osteopenic mice[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 86(3): 461-474.
14. Angle SR, Sena K, Sumner DR, et al. Healing of rat femoral segmental defect with bone morphogenetic protein-2: a dose response study[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2012, 12(1): 28-37.
15. Lubelski D, Abdullah KG, Steinmetz MP, et al. Adverse events with the use of rhBMP-2 in thoracolumbar and lumbar spine fusions: A nine year institutional analysis[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2013 [Epub ahead of print].
16. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(6): 805-814.
17. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19883-19887.
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]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 578-588.
19. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist[J]. *EMBO J*, 2003, 22(23): 6267-6276.
20. 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]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6): 860-869.
21. Ominsky MS, Vlasseros F, Jollette J, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5): 948-959.
22. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(1): 19-26.
23. Glantschnig H, Hampton RA, Lu P, et al. Generation and selection of novel fully human monoclonal antibodies that neutralize Dickkopf-1 (DKK1) inhibitory function in vitro and increase bone mass in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40135-40147.
24. Glantschnig H, Hampton R, Wei N, et al. Fully human anti-DKK1 antibodies increase bone formation and resolve osteopenia in mouse models of estrogen-deficiency induced bone loss [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(Suppl 1): 60.
25. Glantschnig H, Scott K, Hampton R, et al. A rate-limiting role for Dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 568-578.

(本文编辑 平静波)

本文引用: 王玉婵, 邢学农. 促骨形成药物的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(3): 317-320. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.019

Cite this article as: WANG Yuchan, XING Xuenong. Research advances in promoting bone formation drugs[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(3): 317-320. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.019