

- with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier *Biomaterials*, 2003, 24 (13): 2153-2159.
- 8 Bragdon CR, Doherty AM, Rubash HE, et al The efficacy of BMP - 2 to induce bone ingrowth in a total hip replacement model *Clin Orthop*, 2003, 417: 50-61.
  - 9 Barrack RL, Cook SD, Patron LP, et al Induction of bone ingrowth from acetabular defects to a porous surface with OP-1. *Clin Orthop*, 2003, 417: 41-49.
  - 10 Lind M, Overgaard S, Song Y, et al Osteogenic protein 1 device stimulates bone healing to hydroxyapatite-coated and titanium implants *J Arthroplasty*, 2000, 15 (3): 339-346.
  - 11 Lind M, Overgaard S, Jensen TB, et al Effect of osteogenic protein 1 / collagen composite combined with impacted allograft around hydroxyapatite-coated titanium alloy implants is moderate *J Biomed Mater Res*, 2001, 55 (1): 89-95.
  - 12 Tagil M, Jeppsson C, Wang JS, et al No augmentation of morselized and impacted bone graft by OP-1 in a weight-bearing model *Acta Orthop Scand*, 2003, 74 (6): 742-748.
  - 13 Soballe K, Jensen TB, Mouzin O, et al Differential effect of a bone morphogenetic protein-7 (OP-1) on primary and revision loaded, stable implants with allograft *J Biomed Mater Res*, 2004, 71 (4): 569-576.
  - 14 McGee MA, Findlay DM, Howie DW, et al The use of OP-1 in femoral impaction grafting in a sheep model *J Orthop Res*, 2004, 22 (5): 1008-1015.
  - 15 Jeppsson C, Astrand J, Tagil M, et al A combination of bisphosphonate and BMP additives in impacted bone allografts *Acta Orthop Scand*, 2003, 74 (4): 483-489.
  - 16 Lee FY, Storer S, Hazan EJ, et al Repair of bone allograft fracture using bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop*, 2002, 397: 119-126.
  - 17 Cullinane DM, Lietman SA, Inoue N, et al The effect of recombinant human osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) impregnation on allografts in a canine intercalary bone defect *J Orthop Res*, 2002, 20 (6): 1240-1245.
  - 18 Zabka AG, Pluhar GE, Edwards RB, et al Histomorphometric description of allograft bone remodeling and union in a canine segmental femoral defect model: a comparison of rhBMP-2, cancellous bone graft, and absorbable collagen sponge *J Orthop Res*, 2001, 19 (2): 318-327.
  - 19 Pluhar GE, Manley PA, Heiner JP, et al The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on femoral reconstruction with an intercalary allograft in a dog model *J Orthop Res*, 2001, 19 (2): 308-317.
  - 20 Cook SD, Barrack RL, Santman M, et al The Otto Aufranc Award Strut allograft healing to the femur with recombinant human osteogenic protein-1. *Clin Orthop*, 2000, 381: 47-57.

(收稿日期: 2005 - 12 - 20 本文编辑: 王玉蔓)

## 重组甲状旁腺激素与骨质疏松关系的研究新进展

### Advanced progress on the relationship between parathyroid and osteoporosis

张凯, 王毅, 王学谦

ZHANG Kai, WANG Yi, WANG Xue-qian

**关键词** 甲状旁腺激素类; 骨质疏松 **Key words** Parathyroid hormones; Osteoporosis

甲状旁腺激素 (parathyroid, PTH) 由甲状旁腺主细胞合成, 是调节钙磷代谢、维持机体钙平衡的主要激素之一。本文就甲状旁腺激素与骨质疏松症间的作用加以概述。

#### 1 PTH的结构与功能

**1.1 PTH的结构** PTH在体内的最初翻译产物是含 115 个氨基酸的前甲状旁腺激素原, 分泌过程中其首先在粗面内质网的膜周质中被信号肽酶切除 N 端 25 个氨基酸的信号肽部分成为甲状旁腺激素原, 然后在高尔基体中被切掉 6 个氨基酸的前体部分称为 84 肽成熟激素<sup>[1]</sup>。PTH 的结构研究主要集中在它的 N 端。截断 N 端会破坏其螺旋结构, 影响活性, 而截断或延长 C 端对 PTH 二级结构和活性影响不明显<sup>[2]</sup>。

PTH 在基因文库的编号为: C1190702, 基因全长 1 156bp; 编码序列中有 2 个内含子; 编码 PTH (1 - 84) 的片段在 309 ~ 563bp 处; 氨基端 PTH (1 - 34) 片段在 309 ~ 410bp 处。PTH 的氨基端是活性端, 与靶组织受体结合后引起生物效应, 羧基端不具有生物活性<sup>[3]</sup>。

**1.2 PTH的构效关系** hPTH 的 N - 末端有 3 个稳定的螺旋

组成, 而 C - 末端最明显的结构特征是一条短的、不稳定的螺旋以及一系列松散的转角, 这一分子趋向于形成三级结构。具有生物活性的 PTH 类似物的 2 个螺旋片段之间存在着柔性位点, 因此, PTH 类似物与 PTH1 受体作用时会折叠成有生物活性的构象。

**1.3 PTH的生理功能** PTH 主要生理功能是维持血钙平衡, 而血钙浓度又是调解 PTH 分泌的主要因素。PTH 外周代谢主要在肾脏、骨及肝脏中进行, 并直接作用于骨和肾<sup>[4]</sup>。

PTH 对骨的作用是增强骨矿物的溶解速度, 因此增加了钙、磷从骨骼释放到血液中。从而使血液循环中钙磷水平提高。PTH 对肾脏的作用是减少肾脏排泄钙, 增加钙的重吸收; 增加磷的排泄, 防止血液中磷浓度升高; 激活 1, 25 - 二羟基维生素 D3 的合成, 间接提高肠对钙的吸收。PTH 对肾脏的作用和其对骨的作用相互配合, 血钙浓度降低就会刺激 PTH 分泌增加, 通过骨吸收的增加而使血钙、血磷同时提高, 此时血磷需要被排出体外, 否则它将抑制血钙浓度的提高。反之, 血钙浓度过高, 又会使 PTH 分泌减少, 肾脏发挥保磷作用, 从而有助于血钙浓度的降低。也就是说, PTH 对骨转换具有双向调节作用: 大剂量、持续给药有促进骨吸收的作用; 小剂量、

间歇给药则有促进骨形成作用<sup>[3]</sup>。

## 2 PTH与骨质疏松

2.1 PTH与骨质疏松的机理 PTH以脉冲方式分泌,在正常人体中 PTH的分泌具有两个时相:一是多变性时相,即 PTH分泌的动力学状态在分钟与分钟之间成多变性,此时相的主要作用是调节血钙平衡;二是稳定性时相,即每天分泌次数及分泌量具有规律性,此时相的主要作用是维持正常骨量和骨代谢的平衡。PTH分泌的多变性向稳定性的转换,可维持骨吸收和骨削减的生理平衡。骨质疏松症患者体内 PTH的分泌只能处于多变性时相,造成骨形成与骨吸收的不平衡,引起骨量丢失和骨结构的改变。这说明 PTH分泌方式的改变可能是形成骨质疏松的主要原因之一<sup>[4]</sup>。

2.2 PTH的成骨作用 一般认为 PTH对骨起着分解作用,然而,PTH对骨也有合成作用。在成熟骨组织中,起着促进骨生长或填充破骨细胞产生的陷窝。成骨细胞主要来自骨髓基质中的干细胞和前体细胞。注射的 PTH 腺苷酸环化酶(cAMP)分泌,这些因子进一步使骨髓成骨细胞前体成熟,并集聚在骨表面发挥成骨作用,同时,抵御骨细胞的初始凋亡,使每一次骨重建周期的净骨量增加<sup>[5]</sup>。

近来对 1 637 名绝经后患有骨质疏松症的妇女的研究发现,每日注射 PTH(1-34) 20 μg 可以减少椎骨及非椎骨骨折的危险性,提高椎骨、股骨以及全身的骨矿物密度,而且具有很好的耐受性<sup>[6]</sup>。给正常鼠间歇性注射 PTH 能增加骨松质体积,而在骨桥蛋白(osteopontin)缺乏的鼠中 PTH 可以增加整个骨的骨矿物密度同时增加骨皮质骨量,并且可以激活外周骨的骨形成速率(BFR)以及矿物质的添附速率(MAR)<sup>[7]</sup>。hPTH(7-84)可以加强直接地抗骨吸收效应可能是由于破骨细胞的分化受到了损伤<sup>[8]</sup>。

2.3 PTH的破骨作用 PTH既有成骨作用,又有破骨作用。PTH增强骨矿物的溶解速度,增加钙、磷从骨骼释放到血液中。研究发现大剂量持续输注 PTH 可促进成骨细胞分泌刺激破骨细胞分化的因子 RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand)和减少成骨细胞分泌抑制破骨细胞分子的因子 OPG (osteoprotegerin)从而促进骨吸收<sup>[9]</sup>,引起骨质丢失,而间断给予则能有效地提高骨量。间歇性小剂量给予 PTH 随时间的延长其成骨作用减弱,而溶骨作用逐渐增强。

## 3 PTH对骨质疏松的临床治疗

目前,PTH治疗骨质疏松的探索取得了快速发展。研究表明,间歇性小剂量 PTH 可促进骨形成,持续大剂量则引起骨量丢失。这两种方式导致相反结果的原因,可能与间歇性注射更接近 PTH 的生理性脉冲分泌形势有关。间歇性注射可人为在骨质疏松症患者体内造成 PTH 分泌与正常人相似,从而达到治疗目的。小剂量间歇性应用 PTH 不仅能使已丢失的松质骨重建,刺激皮质骨生长,明显增加骨量,而且能促进骨膜形成及骨小梁连续性,提高骨生物力学强度<sup>[10-11]</sup>。

Kurland等<sup>[12]</sup>对男性低转化特发性骨质疏松症患者使用 PTH(1-84)治疗 18 个月后发现:患者内源性的 PTH(1-84)在 6 个月时下降为正常的 50%,18 个月还低于正常的 40%,提示由于外源的 PTH(1-34)的应用抑制了内源性 PTH(1-

84)的分泌,从而减少了骨量丢失,这可能是特发性骨质疏松的可能机制。Robert等<sup>[13]</sup>对绝经后骨质疏松妇女给予 PTH 治疗效果的研究表明,PTH(1-34)可降低椎骨和非椎骨骨折危险性,增加椎骨、股骨的骨矿物质密度。另有报道,PTH(1-34)能明显增加皮质类固醇所致的骨质疏松。Unsi-Rasia等<sup>[14]</sup>在对 558 例绝经后妇女预防骨折治疗的研究中发现,间歇性给药特立帕肽 [rhPTH(1-34), TPID] 能够改善股骨颈和转子间区域的轴和结的强度,增加皮质层厚度和稳定性,但对于股骨干没有明显的改善作用。

近年来 PTH 对骨质疏松症的治疗作用已经引起了许多学者的关注,大量的动物实验和临床研究提示单独或联合应用 PTH 是提高骨量、改善骨质量、治疗骨质疏松的新途径。

### 参考文献

- 肖益热,流景晶. 甲状旁腺激素生理作用和构效关系研究. 药学进展, 2003, 27(4): 206-209.
- Marx UC, Aledman K, Bayer P, et al. Solution structures of human parathyroid hormone fragments hPTH(1-34) and hPTH(1-39) and bovine parathyroid hormone fragments bPTH(1-37). Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267(1): 213-220.
- 刘娟,王斌,张杰. 骨质疏松症治疗新药 - 甲状旁腺激素的研究进展. 药物生物技术, 2004, 11(3): 203-206.
- 王娜,赵丹慧,李成文. 甲状旁腺激素与骨质疏松及其他疾病关系的临床研究. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(1): 103-105.
- 孟萍. 甲状旁腺激素促进骨形成的研究进展. 中国临床康复, 2004, 8(3): 540.
- Robert M, Amaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal woman with osteoporosis. Med, 2001, 344(19): 1434-1440.
- Kitahara K, Muneaki I. Osteopontin deficiency induces parathyroid hormone enhancement of cortical bone formation. Endocrinology, 2003, 144(5): 2132-2139.
- Divieti P, John MR, Juppner H, et al. Human PTH(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type I PTH/PTHrP receptor. Endocrinology, 2002, 143(1): 171-175.
- Ma YL, Cain RI, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH(1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. Endocrinology, 2001, 142: 4047-4054.
- Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, et al. The anabolic effects of parathyroid hormone. Osteoporosis Int, 2002, 13: 267-277.
- Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. Curr Pharm Des, 2001, 7: 671-687.
- Kurland ES, Cosman F, Donald JM, et al. PTH as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effect on bone mineral density and bone marker. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 3069-3076.
- Robert M, Neer D, Amaud J 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.
- Unsi-Rasia K, Semanicka LM, Zanchetta JR, et al. Effects of teriparatide [rh PTH(1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. Bone, 2005, 36: 948-958.

(收稿日期: 2006-02-28 本文编辑: 李为农)