

PTHrP类似物影响绝经后妇女骨质疏松症的骨代谢

赵 研, 许慧宁

青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘 要

骨质疏松症和脆性骨折是相关联的健康问题, 其致残患者较其他慢性病患者住院时间长, 相关的医疗费用正以惊人的速度递增。甲状旁腺激素和甲状旁腺激素相关蛋白类似物, 无论是作为单一疗法、与抗再吸收剂联合使用, 还是与抗再吸收剂联用, 都可能在骨质疏松症管理中发挥越来越大的作用。对于绝经后妇女的临床评估骨质减少、早期干预及管理是必要且重要的, 将对PTHrP类似物阿巴洛肽在骨质疏松症的作用做一综述。

关键词

绝经后骨质疏松症, Abaloparatide, Teriprapetide, PTHrP类似物, 骨代谢

PTHrP Analogues Affect Bone Metabolism in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Yan Zhao, Huining Xu

Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Osteoporosis and fragility fractures are associated health problems, and their disabled patients have longer hospital stays than other patients with chronic diseases, and the related medical costs are increasing at an alarming rate. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogues, whether as monotherapy, in combination with anti-resorptive agents, or in combination with anti-resorptive agents, are likely to play an increasing role in osteoporosis management.

Clinical evaluation of osteopenia, early intervention and management in postmenopausal women is necessary and important, and the role of the PTHrP analogue abaloparptide in osteoporosis will be reviewed.

Keywords

Postmenopausal Osteoporosis, Abaloparptide, Teriprapetide, PTHrP Analog, Bone Metabolism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼重塑活动可以为骨骼提供机械强度并对其进行修复。通常骨吸收持续约四到六周,而骨形成持续约四到六个月。骨质疏松症是由于骨吸收超过骨形成的重塑过程中的不平衡而发生的,分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症(I型)、老年骨质疏松症(II型)和特发性骨质疏松症(包括青少年型)。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和(或)药物及其他明确病因导致的骨质疏松[1],包括药物、内分泌失调、制动、炎症性关节炎、造血功能障碍、营养失调。骨质疏松症及相关性骨折的药物治疗一直是患者的主要干预措施。预防或治疗骨质疏松症的药物包括钙、维生素D补充剂、抗吸收剂(雌激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐、RANKL抗体等)及促进骨合成代谢(甲状旁腺激素或甲状旁腺激素相关肽类似物)[2]。合成的甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)类似物和甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH) 1型受体的选择性激活剂 abaloparptide (ABL)是一种新批准的用于治疗骨质疏松症的药物,于2017年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,已被证明可降低主要的非椎体骨折。

2. 绝经后妇女骨质疏松症

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)[3],定义为老年女性绝经后卵巢衰退引起体内雌激素显著下降,导致低骨量和骨组织微结构退化,易发生骨折为特征的全身性骨病。女性在25~30岁时达到骨量峰值。老年女性的负性骨重塑与松质骨和皮质骨、骨微结构的破坏和骨丢失有关。在松质骨中观察到小梁变薄,而在皮质骨中观察到皮质厚度减少和皮质孔隙率增加[4]。机体雌激素、睾酮和PTH通过抑制骨分解和促进骨形成,在骨重塑中发挥重要作用。骨质疏松性骨折的常见部位是脊柱、髋关节、前臂远端和肱骨近端[5],绝经期女性在这些部位发生骨折的剩余终生概率超过乳腺癌(约12%),在西欧,这些部位发生骨折的可能性为40%或更高,一个接近冠心病概率的数字。然而,随着对该病研究的逐渐深入,研究者认识到雌激素水平的改变并非该病发生、发展的唯一因素,如氧化应激与炎症反应、肠道菌群失调、铁过载等同样在PMOP的发生发展中占据了重要地位[6]。

3. 甲状旁腺激素及其相关肽类似物

PTH对骨重塑的影响涉及成骨细胞祖细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞和T细胞之间的多种分子和复杂的相互作用[7]。然而,成骨细胞谱系细胞及其PTHrP仍然是PTH和PTHrP对骨形成和吸收影响的核心。PTH和PTHrP都与1型PTH/PTHrP受体(PTH1R)结合。内源性PTH的主要功能是直接作用于肾脏和骨骼,并通过维生素D间接作用于肠道,以维持Ca²⁺和无机磷酸盐(Pi)的稳态。软骨细胞和成

骨细胞表达 PTH1R。在健康条件下, 通过 PTH1R 信号通路调控骨重塑并维持关节软骨细胞表型。甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)促进软骨形成并抑制软骨细胞肥大分化[8]。

在原发性或继发性甲状旁腺功能亢进症中, 甲状旁腺激素(PTH)的持续内源性产生或其外源性给药可导致对骨骼的有害后果, 尤其是对皮质骨。然而, PTH 的间歇给药(例如每天皮下注射)会导致成骨细胞的数量和活性增加, 从而导致骨量增加并改善松质和皮质骨骼部位的骨骼结构。特立帕肽是第一个被批准用于骨质疏松症的合成代谢疗法, 是一种重组人 PTH (1-34)类似物。1-34N 末端片段(特立帕肽)用于治疗骨质疏松症。特立帕肽治疗已被证明可显著降低椎体骨折和非椎体骨折的风险。接受 PTH 或特立帕肽治疗的患者最常见的不良反应是恶心、四肢疼痛、头痛和头晕。在血钙正常的患者中, 注射特立帕肽后观察到血清钙浓度的轻微和短暂升高。然而, 在活动性或近期患有尿石症的患者中应谨慎使用这些药物, 可能会加重疾病。且在异常增加骨转换的情况下(例如, 预先存在的高钙血症、原发性骨质疏松症以外的代谢性骨病, 包括甲状旁腺功能亢进症和佩吉特骨病、无法解释的碱性磷酸酶升高、先前的外部照射或在骨骼或患有恶性肿瘤或骨转移的患者中植入放射治疗)以及严重肾功能不全也是特立帕肽治疗骨质疏松症的禁忌症。对大鼠的研究表明, 长期服用非常高剂量的特立帕肽会增加骨肉瘤的发病率。

Abaloparatide (PTHrP1-34)是第二个重组人类 PTH 类似物, 于 2017 年获得 FDA 批准。预计其诱导比特立帕肽更强的合成代谢作用潜在机制仍然难以捉摸。在一项三期临床试验中, abaloparatide 在 18 个月内将新椎体骨折的发生率降低了 86%, 将非椎体骨折的发生率降低了 43% [9]。这种药物的治疗仅限于两年。此外, 使用 abaloparatide 比使用 teriparatide 更具成本效益。

4. Abaloparatide 与骨质疏松症

Abaloparatide (ABL)是甲状旁腺激素 1 受体信号通路的选择性激活剂, 有利于刺激骨形成[10]。椎体终点的 ABL 比较试验(ACTIVE)研究表明, 与安慰剂相比, 18 个月的 ABL 治疗显著增加了骨矿物质密度(Bone mineral density, BMD)并降低了新的椎体、非椎体、临床和主要骨质疏松性骨折的风险。在从患有骨质疏松症的绝经后妇女获得的经髌骨活检中, 用 abaloparatide 治疗 3 个月刺激了松质、皮质内、皮质内和骨膜包膜上的骨形成。这些增加反映了基于重塑和建模的骨形成的刺激, 进一步阐明了 abaloparatide 改善骨量和降低骨折风险的机制[11]。

比较合成代谢疗法与抗吸收剂的疗效的数据有限。研究表明, 接受特立帕肽治疗的严重骨质疏松症绝经后妇女发生新的椎骨和临床骨折的风险显著低于接受利塞膦酸盐治疗的妇女[12]。迄今为止, 没有研究前瞻性地比较使用 abaloparatide 与抗骨吸收治疗对骨质疏松症患者骨折发生率的影响。ACTIVE 研究中[13], 与单独使用阿仑膦酸盐相比, 使用 abaloparatide 对患有骨质疏松症的绝经后妇女进行初始治疗可能会在降低骨折风险方面提供益处。

骨质疏松症和 2 型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)经常是合并症, 这两者的患病率都随着年龄的增长而增加[14]。与一般人群相比, T2DM 患者发生包括髌部骨折在内的严重骨质疏松性骨折的风险更高。T2DM 也是髌部骨折后愈合延迟和死亡率增加的危险因素。具体而言, T2DM 与骨转换减少、甲状旁腺激素水平降低和骨形成循环标志物减少有关[15]。Abaloparatide 通过 PTH1R 起作用以刺激骨形成并改善骨微结构[16], 这表明它可能有利于降低 T2DM 患者的骨折风险。与特立帕肽相比, abaloparatide 优异的骨合成代谢作用是由 abaloparatide 对 Gs-cAMP 和 β -arrestin 信号传导的更大激活介导的骨形成增强以及随后皮质和骨小梁厚度的改善[17]。

5. 不良反应

根据其临床证据, 与目前唯一上市的合成代谢药物特立帕肽相比, abaloparatide 可导致更大的 BMD 增加和更少的高钙血症。与 abaloparatide 相关的不良事件通常性质温和, 包括恶心、头晕、头痛、关节

痛、上呼吸道感染、便秘和心悸。

为了确定 abaloparatide 的致癌潜力, Fischer(F344)大鼠每天皮下给予 abaloparatide, 剂量分别为 0、10、25 和 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hPTH(1-34)作为阳性对照, 最多 2 年。在所有 abaloparatide 剂量和 hPTH(1-34)下均实现了骨密度的强劲增加。综合组织病理学分析反映了在 abaloparatide 和 hPTH(1-34)治疗的大鼠中骨, 主要是骨肉瘤的可比连续性增殖变化, 这一发现尚未得到临床经验的支持[18]。

6. 展望与未来

脆性骨折是人群发病的主要原因。髌部骨折会导致急性疼痛和功能丧失, 并且几乎总是会导致住院。恢复缓慢, 康复往往不完整, 许多患者被永久安置在疗养院。椎骨骨折可能导致急性疼痛和功能丧失, 但也可能在没有严重症状的情况下发生。然而, 椎骨骨折经常复发, 随之而来的残疾随着骨折次数的增加而增加。桡骨远端骨折也会导致急性疼痛和功能丧失, 但功能恢复通常良好或极好。

防治骨质疏松的建议[19]包括每天 800 至 1200 毫克的钙摄入量和足够的膳食蛋白质, 最好通过乳制品来实现。对于骨折风险增加的绝经后妇女, 应建议每日服用 800 IU 胆钙化醇; 如果膳食摄入量低于 800 毫克/天, 补钙是合适的, 并且在有维生素 D 不足风险或有证据表明维生素 D 不足的患者中考虑补充维生素 D; 定期进行负重运动, 并根据个体患者的需要和能力进行调整; 应获取骨折风险增加的个体的跌倒史, 并对风险增加的个体进行进一步评估和采取适当措施。

雌激素可减少更年期引起的加速骨转换, 并防止所有骨骼部位的骨质流失, 无论与年轻人相比, 老年人骨折的风险大大增加, 女性的骨折风险高于男性。骨密度低的人以及容易跌倒或曾有过低能量骨折的人骨折的风险也较高。针对高风险人群的治疗成为必然。几乎没有证据可以指导超过 10 年的治疗决策, 这些患者的管理选择应根据个体情况进行考虑。

甲状旁腺激素作为一种成骨剂有明显的优势, 但其临床应用有局限性, 包括同时刺激骨的吸收, 将限制新骨的形成。具有促进骨形成、减少伴随骨吸收和减少高钙血症前景的阿巴拉肽提供了理论基础。在骨折风险高的患者中, 开始使用合成代谢药物治疗似乎最适合迅速降低骨折风险。鉴于合成代谢药物的治疗仅限于 18~24 个月, 并且一旦停止治疗, 疗效将减弱, 合成代谢治疗的真正潜力在于, 一旦治疗, 骨转换抑制剂能否维持其对 BMD 和骨折的更大影响停止[20]。

研究报道, 促骨形成药物的使用不能超过 24 个月, 且序贯使用抗骨吸收药有助于骨量的维持。有骨肉瘤、Paget 骨病、骨转移或者骨恶性肿瘤发生风险的人群, 或使用过其他甲状旁腺素类似物如特立帕肽连续 2 年以上的人群不推荐使用 Abaloparatide [21]。

参考文献

- [1] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [2] Sözen, T., Özişik, L. and Başaran, N.Ç. (2017) An Overview and Management of Osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*, 4, 46-56. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
- [3] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [4] Zebaze, R.M., Ghasem-Zadeh, A., Bohte, A., 等. 女性桡骨远端和死后股骨的皮质内重塑和孔隙率: 一项横断面研究[J]. 柳叶刀, 2010, 375: 1729-1736.
- [5] Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., et al. (2000) Long-Term Risk of Osteoporotic Fracture in Malmö. *Osteoporosis International*, 11, 669-674. <https://doi.org/10.1007/s001980070064>
- [6] 雷欣东, 于慧, 龙琼, 等. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1681-1684.
- [7] Kraenzlin, M.E. and Meier, C. (2011) Parathyroid Hormone Analogues in the Treatment of Osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 647-656. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.108>
- [8] García-Martín, A., Ardura, J.A., Maycas, M., et al. (2014) Functional Roles of the Nuclear Localization Signal of Pa-

- rathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) in Osteoblastic Cells. *Molecular Endocrinology*, **28**, 925-934. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1225>
- [9] Miller, P.D., Hattersley, G., Riis, B.J., *et al.* (2016) Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **316**, 722-733. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11136>
- [10] Hattersley, G., Dean, T., Corbin, B.A., *et al.* (2016) Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*, **157**, 141-149. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1726>
- [11] Dempster, D.W., Zhou, H., Rao, S.D., *et al.* (2021) Early Effects of Abaloparatide on Bone Formation and Resorption Indices in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 644-653. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4243>
- [12] Kendler, D.L., Marin, F., Zerbini, C.A.F., *et al.* (2018) Effects of Teriparatide and Risedronate on New Fractures in Post-Menopausal Women with Severe Osteoporosis (VERO): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **391**, 230-240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)
- [13] Leder, B.Z., Mitlak, B., Hu, M.Y., *et al.* (2020) Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 938-943. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz162>
- [14] Majumdar, S.R., Leslie, W.D., Lix, L.M., *et al.* (2016) Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 4489-4496. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2569>
- [15] Rubin, M.R. and Patsch, J.M. (2016) Assessment of Bone Turnover and Bone Quality in Type 2 Diabetic Bone Disease: Current Concepts and Future Directions. *Bone Research*, **4**, 16001. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.1>
- [16] Bilezikian, J.P., Hattersley, G., Fitzpatrick, L.A., *et al.* (2018) Abaloparatide-SC Improves Trabecular Microarchitecture as Assessed by Trabecular Bone Score (TBS): A 24-Week Randomized Clinical Trial. *Osteoporosis International*, **29**, 323-328. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4304-9>
- [17] Sahbani, K., Cardozo, C.P., Bauman, W.A., *et al.* (2019) Abaloparatide Exhibits Greater Osteoanabolic Response and Higher cAMP Stimulation and β -Arrestin Recruitment than Teriparatide. *Physiological Reports*, **7**, e14225. <https://doi.org/10.14814/phy2.14225>
- [18] Jolette, J., Attalla, B., Varela, A., *et al.* (2017) Comparing the Incidence of Bone Tumors in Rats Chronically Exposed to the Selective PTH Type 1 Receptor Agonist Abaloparatide or PTH(1-34). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **86**, 356-365. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.04.001>
- [19] Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R., *et al.* (2017) Identification and Management of Patients at Increased Risk of Osteoporotic Fracture: Outcomes of an ESCEO Expert Consensus Meeting. *Osteoporosis International*, **28**, 2023-2034. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4009-0>
- [20] Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R., *et al.* (2018) Review of the Guideline of the American College of Physicians on the Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **29**, 1505-1510. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4504-y>
- [21] 陈本川. 治疗绝经后骨质疏松症新药——阿巴洛肽(abaloparatide) [J]. 医药导报, 2018, 37(1): 138-142.