

锶抗骨质疏松的作用机制研究[△]

岳 帅^{1*}, 宋镇渤², 孙文娟³, 李红丽⁴, 赵先英^{5#}(1.陆军军医大学基础医学院学员四大队, 重庆 400038; 2.陆军军医大学基础医学院学员二大队, 重庆 400038; 3.重庆医科大学药学院药理教研室, 重庆 400016; 4.陆军军医大学基础医学院组胚教研室, 重庆 400038; 5.陆军军医大学基础医学院化学教研室, 重庆 400038)

中图分类号 R580;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)05-0717-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.05.29

摘要 目的:综述锶抗骨质疏松的作用机制,为其临床应用提供参考。方法:以“骨质疏松症机制”“锶”“骨细胞”“雷奈酸锶”“Osteoporosis”“Strontium”“Strontium Ranelate”等为关键词,组合查询2005—2018年中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对锶抗骨质疏松的作用机制及含锶的药物进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献978篇,其中有效文献38篇。锶抗骨质疏松的作用机制包括结合钙离子敏感受体、上调转化生长因子水平、调节成骨相关标志物表达等促进骨细胞形成;调节核因子 κ B受体活化因子/核因子 κ B受体活化因子配体/骨保护素(RANK/RANKL/OPG)信号通路、调节 κ B抑制蛋白 α (IkB α)等抑制破骨细胞分化;诱导间充质干细胞(MSCs)表达成骨相关基因、激活Wnt/ β -catenin信号通路促进MSCs成骨分化;改善骨的微观结构,增强骨强度。临床常用含锶药物为雷奈酸锶,其具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,与其他治疗骨质疏松症的药物相比,雷奈酸锶具有良好的治疗效果。

关键词 骨质疏松症;锶;骨细胞;破骨细胞;雷奈酸锶

骨质疏松症(Osteoporosis)是由于体内骨的形成和重吸收的动态平衡被打破而引起的代谢性疾病,多见于老年人及绝经后女性;正常情况下,骨组织内钙盐与基质呈正常比例,而在疏松的骨质中单位体积内钙盐与基质均减少,但两者比例仍正常^[1]。在骨质疏松症中,骨组织的减少绝大多数是由于成骨细胞减少而破骨细胞增加引起的骨吸收增大;目前,治疗骨质疏松症的药物主要通过增加骨形成、抑制骨吸收、调控间充质干细胞分化及增强骨强度等改善骨质疏松^[2];其中促进骨形成的药物有甲状旁腺激素等,抑制骨吸收的药物有唑来膦酸钠、尼尔雌醇片、鲑鱼降钙素等^[3];增强骨强度的药物有维生素D、碳酸钙。临床研究发现^[4-5],含锶的药物治疗骨质疏松症具有良好的作用,如雷奈酸锶(Strontium ranelate)具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,且锶元素与钙元素具有交互作用,可相互置换,在血液凝固、肌肉兴奋收缩耦联及内分泌过程中两者作用相似,锶能够协同钙促进成骨细胞的生成,促进骨钙沉积^[6]。为了解锶抗骨质疏松的作用机制,因此,笔者以“骨质疏松症机制”“锶”“骨细胞”“雷奈酸锶”“Osteoporosis”“Strontium”“Strontium Ranelate”等作为关键词,组合查

询2005—2018年中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,共检索到相关文献978篇,其中有效文献37篇。本文就锶抗骨质疏松的作用机制做出归纳总结,并对含锶药物的临床应用进行阐述,为锶的临床应用提供参考。

1 锶与骨组织的关系

锶在人体内的含量约为320 mg,占人体体质量的0.000 44%,是一种典型的微量元素;人体所吸收的锶几乎都集中于骨骼之中,仅有约0.7%存在于细胞外液,骨锶与血锶不断进行交换,处于动态平衡的状态,以维持骨锶的稳定^[6]。

骨组织细胞主要包括骨祖细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞。骨祖细胞是骨组织的干细胞,可以增殖分化为成骨细胞,成骨细胞和破骨细胞对于骨骼的生长有十分重要的作用。锶在人体内吸收主要有两种方式,即快速渗入和慢速渗入^[7]。锶主要依靠成骨细胞的作用快速渗入,当锶离子达到饱和后可与骨样蛋白结合,促进骨形成;慢速渗入的锶,则是渗入到骨矿结晶的晶格中,可促进成熟骨的修复;两种吸收的方式最终均可增加碱性磷酸酶(ALP)的活性,使成骨细胞中的胶原与非胶原蛋白的合成增加,刺激成骨细胞分化从而促进骨的形成^[8-10]。

2 锶抗骨质疏松的作用机制

破骨与成骨过程的平衡是维持正常骨量的关键,其

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31471148)

* 本科生。研究方向:临床医学。电话:023-68752216。E-mail:1025897237@qq.com

通信作者:教授。研究方向:元素医学。电话:023-68752216。E-mail:xianyingzhao@aliyun.com

促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用也是锶抗骨质疏松的核心优势^[11]。另外,锶还可调控间充质干细胞的选择性分化,影响骨的重建与吸收^[12]。

2.1 锶促进骨细胞形成抗骨质疏松的作用机制

成骨细胞的主要功能即为促进骨形成,负责骨基质的合成、分泌和矿化。相关研究发现,随着锶的增加,骨组织中成骨细胞的增殖分化也会随之加强,并形成新的骨基质进而矿化成新骨^[13]。

2.1.1 与钙离子敏感受体结合 成骨细胞和骨细胞细胞膜上存在钙离子敏感受体(Calcium sensing receptor, CaSR),CaSR是一种G蛋白偶联受体,钙离子与之结合后受体被激活,促进降钙素的释放并抑制甲状旁腺激素的分泌,进而促进成骨细胞分化^[14]。由于钙与锶属于同族元素,理化性质相似,因此,锶亦可与CaSR结合发挥效应,启动细胞内相关信号传导通路,促使骨形成^[5]。

2.1.2 上调转化生长因子水平 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)对成骨细胞的分化具有重要意义,可促进成骨细胞增殖并抑制破骨细胞的增殖;俞雷钧^[15]发现锶可以通过促进TGF- β_1 表达增强成骨作用,且TGF- β_1 表达水平与锶作用时间成正相关,其增强作用也与锶作用时间呈依赖性。

2.1.3 调节成骨相关标志物的表达 相关研究发现,锶对成骨细胞的表型基因,如ALP、骨钙素(OCN)、重组人骨形态发生蛋白2(BMP2)、核心结合因子 $\alpha 1$ (Runx2)均有正向调节作用,一定质量浓度的锶可促进成骨细胞的增殖分化^[16-17]。

2.2 锶抑制破骨细胞分化抗骨质疏松的作用机制

破骨细胞可释放多种蛋白酶、碳酸酐酶和乳酸等,可溶解和吸收骨组织,参与骨组织的重建和维持血钙的平衡^[18]。冯婷等^[19]将锶元素掺入聚磷酸钙中作用于破骨细胞进行体外复合培养,并与聚磷酸钙单独作用破骨细胞进行比较,结果显示,锶一方面可减少骨组织表面的凹陷,另一方面还可减少破骨细胞的数量。由此推测,锶能通过抑制破骨细胞的增殖分化,从而抑制其对骨组织的吸收能力。

2.2.1 调节RANK/RANKL/OPG信号通路 护骨素(OPG)/核因子 κB (NF- κB)受体活化因子配体(RANKL)/NF- κB 受体活化因子(RANK)在调控破骨细胞分化和功能时具有重要作用^[20]。相关研究发现,锶可通过减少RANKL的表达和促进OPG的表达来抑制破骨细胞的增殖分化,进而抑制其对骨组织的吸收作用^[21]。

2.2.2 调控 κB 抑制蛋白 α NF- κB 为参与骨吸收的重要信号通路之一, κB 抑制蛋白 α (I $\kappa B\alpha$)为该途径的重要抑制因子。相关研究发现,在小鼠单核/巨噬细胞系中加入钛颗粒(空白对照组不加钛颗粒),与空白对照组比较,小鼠I $\kappa B\alpha$ 表达水平明显下降,NF- κB 信号通路被激活,

促进破骨细胞活化,增加骨吸收;若在钛颗粒加入前于小鼠单核/巨噬细胞系中给予锶,与空白对照组比较,I $\kappa B\alpha$ 无显著变化,表明锶可通过调控I $\kappa B\alpha$ 抑制NF- κB 信号通路,抑制破骨细胞活化,从而抑制骨吸收^[22-23]。

2.3 锶调控间充质干细胞分化抗骨质疏松的作用机制

间充质干细胞(MSCs)可分化为脂肪细胞和成骨细胞,而锶在MSCs的选择分化方向上具有诱导作用,对于骨的形成及矿化具有重要作用^[9]。

2.3.1 诱导MSCs表达成骨相关基因 相关研究发现,锶可诱导MSCs表达Runx2和骨结合素基因,Runx2具有促进骨形成的作用,骨结合素在骨的重建过程中具有黏合作用,可以将骨组织中的钙与I型胶原结合,促进骨组织微观结构的稳定性^[24]。

2.3.2 激活Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路对MSCs成骨分化作用具有重要意义,Zhao S等^[25]在颅骨缺损模型大鼠中植入含锶的胶原羟基磷灰石材料,与不含锶的胶原羟基磷灰石材料组模型大鼠比较,其骨密度明显升高;免疫组化结果显示,Wnt/ β -catenin中 β -catenin蛋白表达水平升高,通路被激活。任磊等^[26]通过基因敲除技术制备特异性激活MSCs Wnt/ β -catenin信号通路小鼠,与未激活MSCs Wnt/ β -catenin信号通路组小鼠比较,激活MSCs Wnt/ β -catenin组的各项成骨指标表达(ALP、钙离子浓度、Runx2等)均升高,提示激活Wnt/ β -Catenin信号通路可促进MSCs的成骨分化。

2.3.3 影响MSCs选择性分化 MSCs可通过调节Runx2、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$)基因调控MSCs分化为成骨细胞和脂肪细胞。陈伟健等^[27]研究发现,锶可以通过抑制PPAR $\gamma 2$ 的表达从而抑制MSCs向脂肪细胞的分化,并且可增强Runx2等成骨相关基因的表达,进而促进MSCs分化为成骨细胞。

2.4 锶增强骨强度抗骨质疏松的作用机制

锶是一种亲骨性强的元素,在体内可同钙一起参与骨矿化代谢过程。卢继华等^[28]观察到锶制剂治疗骨质疏松模型小鼠后,其骨小梁体积、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨密度等均优于未治疗组的小鼠。相关研究发现,锶可将钙置换,减少羟基磷灰石晶体中的晶格缺陷,使晶体内的原子排列更为紧密,增加骨的强度和硬度,晶体的表面弯曲强度、抗压强度也明显变大;此外,锶也可吸引成骨细胞吸附、黏着在骨基质表面,提高了骨的机械强度^[29-30]。

3 临床常用含锶的药物

目前治疗骨质疏松症的药物主要有4类,骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、骨矿化物及解偶联剂^[31]。解偶联剂的代表药物为雷奈酸锶,其他含锶药物如柠檬酸锶、氯化锶等可作为食品添加剂,其也被证明具有抗骨质疏

松的作用,但仍处于临床试验阶段^[32]。雷奈酸锶是由两个锶原子和大分子有机酸雷奈酸(Ranelic acid)形成的配合物,化学名为5-[双(羧甲基)氨基]-2-羧基-4-氰基-3-噻吩乙酸二锶。目前,在已上市的含锶药物中,临床主要使用的为雷奈酸锶^[33]。

雷奈酸锶对绝经期妇女骨质疏松的疗效已被临床试验所证实,在一项脊柱骨质疏松干预治疗(Spinal osteoporosis therapeutic intervention, SOTI)临床试验中,共纳入1 649名患者,均为50岁以上绝经后女性,且每人皆经历过至少一次椎骨骨折。服药3年后,与对照组(服用安慰剂)比较,雷奈酸锶组患者骨密度升高14.4%,椎骨骨折再发生率下降49%^[34]。另一项外周性骨质疏松治疗(Treatment of peripheral osteoporosis, TROPOS)的临床试验共纳入5 091名绝经后骨质疏松症妇女,服药3年后,与对照组(服用安慰剂)比较,雷奈酸锶组患者椎骨骨折发生率下降39%,股骨颈骨密度升高8.2%,髌骨骨密度升高了9.8%^[35]。

Rizzoli R等^[36]随机给予绝经后妇女雷奈酸锶(2 g/d)或阿仑膦酸钠(ALN, 70 mg/周),连续用药两年后,高分辨率外周骨定量CT(HR-pQCT)显示,雷奈酸锶组在远端胫骨中,骨皮质厚度、结构等指标均优于ALN组。因此,在临床上,对双磷酸盐类药物不耐受或不敏感的患者可采用雷奈酸锶进行后续治疗。

临床上,雷奈酸锶最常见的不良反应为消化道症状,主要是恶心和腹泻,但在停药2~3个月后大部分均可消失^[36]。2012年3月,欧洲药品管理局(EMA)发现服用雷奈酸锶后有出现静脉栓塞和严重过敏性皮肤损害的病例后,立即建议雷奈酸锶禁止用于血栓性疾病、血栓病史;2013年发现其具有增加严重心脏事件风险后,又进一步限制了心脏疾病患者对该药的使用^[37]。

雷奈酸锶的药动学实验证明^[2,9],雷奈酸锶通过口服后会在胃液的作用下解离为雷奈酸和锶,由于雷奈酸具有较高的极性,故雷奈酸的吸收、分布以及与血浆蛋白的结合都较低;通过放射性同位素追踪技术发现,锶主要通过粪便和尿液的形式排出体外,少部分通过乳汁排泄,对细胞色素P₄₅₀酶无抑制作用。

4 讨论

综上所述,锶通过与CaSR结合、上调TGF- β_1 水平、调节成骨相关标志物表达等促进骨细胞形成,通过调节RANK/RANKL/OPG信号通路、调节I κ B α 等抑制破骨细胞分化,通过诱导MSCs表达成骨相关基因、激活Wnt/ β -catenin信号通路等促进MSCs成骨分化,通过改善骨的微观结构可增强骨强度。锶在治疗骨质疏松症过程中对维持成骨细胞与破骨细胞的功能平衡具有重要意义。临床上含锶药物主要以雷奈酸锶为主,后续可以深

入研究其他种类的含锶药物(如柠檬酸锶、氯化锶等)是否与雷奈酸锶安全性和有效性相似,为研发临床疗效更佳、副作用更少的含锶药物提供可能。目前,雷奈酸锶在临床应用中发现可增加严重心脏事件风险,但作用机制尚不明确,因此,后续需进一步研究。另外,随着我国逐渐步入老年化社会,且骨质疏松症发病率居高不下,对于含锶药物的研发也将成为新的热点,可为骨质疏松症的预防和治疗提供更多参考。

参考文献

- [1] 王买全,李运峰.微量元素锶与骨质疏松症[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(10):1258-1262.
- [2] 马家晴,于萌,张海松.锶对骨矿代谢的研究进展[J].医学研究与教育,2015,32(2):82-86.
- [3] 刘俊丽,宋淑军,司少艳,等.口服雷奈酸锶与胶原肽对尾吊大鼠骨丢失的抑制效应[J].航天医学与医学工程,2015,28(6):432-436.
- [4] 倪梦杉,陈贤哲,陈宇雄,等.治疗骨质疏松和骨折何时联用或介入抗骨质疏松治疗[J].中国组织工程研究,2018,22(4):625-630.
- [5] SCARDUELI CR, BIZELLI SC, MARCANTONIO AC, et al. Systemic administration of strontium ranelate to enhance the osseointegration of implants: systematic review of animal studies[J]. *Int J Implant Dent*, 2018. DOI: 10.1186/s40729-018-0132-8.
- [6] 房德玉,任天丽.双重抗骨质疏松药雷奈酸锶[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(8):881-884.
- [7] 张佳,柳忠豪.锶在骨组织工程中的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2018,45(1):50-54.
- [8] LI Y, LUO E, ZHU S, et al. Cancellous bone response to strontium-doped hydroxyapatite in osteoporotic rats[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2015, 13(1):28-34.
- [9] 郭晓静,陆家瑜,陆萌萌,等.抗骨质疏松药物雷奈酸锶的研究进展[J].中国现代应用药学,2017,34(6):907-912.
- [10] 雷鹏蛟,王亮,马远征,等.微量元素与骨质疏松的相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(3):343-346.
- [11] PILMANE M, SALMA-ANCANE K, LOCA D, et al. Strontium and strontium ranelate: historical review of some of their functions[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.042.
- [12] 周昊,胡静,赵闯,等. Wnt/ β -catenin信号通路在大鼠骨髓间充质干细胞牵张中的表达[J].中国口腔颌面外科杂志,2013,11(5):354-358.
- [13] 黄国涛,刘文革,倪国新.锶对成骨及破骨细胞生物学特性的影响[J].中国组织工程研究,2008,12(46):9113-9116.
- [14] 徐卫华,梁永强.掺锶骨修复材料的研究进展[J].临床合理用药杂志,2015,8(2):174-176.

- [15] 俞雷钧. 掺锶聚磷酸钙骨修复材料对成骨细胞血管内皮生长因子蛋白分泌量的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(1): 10-13.
- [16] ZHOU J, ZHAO L. Multifunction Sr, Co and F co-doped microporous coating on titanium of antibacterial, angiogenic and osteogenic activities[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI: 10.1038/srep29069.
- [17] 李丽, 欧欣颖, 吉彩霞, 等. 激活 Shh 信号通路促进 BMP9 诱导小鼠成肌细胞 C2C12 向成骨分化[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(5): 481-488.
- [18] 张兵兵, 潘君, 邓小燕, 等. 破骨细胞骨吸收的分子机制[J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(6): 1283-1286.
- [19] 冯婷, 顾志鹏, 任大伟, 等. 掺锶聚磷酸钙对破骨细胞的影响[J]. 中国组织工程研究, 2008, 12(1): 19-22.
- [20] KOMRAKOVA M, WEIDEMANN A. The impact of strontium ranelate on metaphyseal bone healing in ovariectomized rats[J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 97(4): 391-401.
- [21] 郑建洪, 黄红萍. 抗骨质疏松新药: 雷奈酸锶[J]. 海峡药学, 2015, 26(2): 111-114.
- [22] 朱世军, 徐耀增, 崔京福, 等. 锶离子对钛颗粒诱导破骨细胞活化的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(7): 1399-1401.
- [23] NAHASS HE, DIN NN, NASRY SA. The effect of strontium ranelate gel on bone formation in calvarial critical size defects[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(7): 994-999.
- [24] 李梅, 杨小明, 林潇, 等. 含 SrCaP 涂层镁合金 ZK60 对小鼠前成骨细胞功能的影响[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2013, 5(1): 40-46.
- [25] ZHAO S, ZHANG J, ZHU M, et al. Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects[J]. *Acta Biomater*, 2015, 12(1): 270-280.
- [26] 任磊, 代光明, 林泉, 等. 骨细胞 Wnt/ β -Catenin 通过 Notch 信号促进 BMSCs 成骨分化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(5): 600-605.
- [27] 陈伟健, 晋大祥, 谢炜星, 等. Runx2 基因参与骨代谢相关通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(4): 557-560.
- [28] 卢继华, 胡东, 邢磊. 雷奈酸锶防治大鼠失用性骨质疏松的研究[J]. 健康研究, 2014, 34(3): 251-253.
- [29] 赖阿娜, 杨锐, 张振, 等. 雷奈酸锶对尾悬吊大鼠骨组织形态计量的影响[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(6): 666-668.
- [30] 王伟, 赵建华, 高文魁. 锶对骨生成的影响及其应用研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2009, 30(5): 370-372.
- [31] 贾文斌, 刘超, 邹燕. 抗骨质疏松治疗药物研究的新进展[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(6): 490-493.
- [32] 郭华杰, 范准, 孙伟力, 等. 锶制剂治疗骨质疏松的临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 455-458.
- [33] 徐彦, 苏曼, 曲春生. 雷奈酸锶的合成[J]. 药学研究, 2012, 31(6): 323-324.
- [34] MEUNIER PJ, ROUX C, ORTOLANI S, et al. Effect of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(10): 1663-1673.
- [35] REGINSTER JY, SEEMAN E, DE VEMEJOU MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOP) study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2816-2822.
- [36] RIZZOLI R, CHAPURLAT RD, LAROCHE JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bonemicrostructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1): 305-315.
- [37] 王非, 荆莉, 石卫峰, 等. 抗骨质疏松药物的不良反应[J]. 药品评价, 2013, 10(23): 23-28.

(收稿日期: 2018-09-07 修回日期: 2019-01-02)

(编辑: 唐晓莲)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅