

- pothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(5): 279-283.
- [8] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5): 702-755.
- [9] 葛秦生, 田秦杰, 邓成艳, 等. 实用女性生殖内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 64-66.
- [10] Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases[J]. *Endocrine J*, 2010, 57(12): 1017-1022.
- [11] Krassa GE. The male and female reproductive system in thyrotoxicosis. *Werner and Ingbar's the thyroid — a fundamental and clinical text*[M]. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 621-628.
- [12] Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(3): 309-321.
- [13] Zhong Y, Ying Y, Wu H, et al. Relationship between anti-thyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer[J]. *Int J Med*, 2012, 9(2): 121-125.
- [14] Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(3): 363-369.
- [15] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 243-247.
- [16] Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1314-1319.
- [17] Twig G, Shina A, Amital H, et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(2-3): 275-281.
- [18] Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7): 394-405.
- [19] Gracia CR, Morse CB, Chan G, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2012, 4(7): 394-405.
- [20] Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(2): 167-181.
- [21] Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66: 108-114.
- [22] Revelli A, Casano S, Piane LD, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 137-142.

(收稿日期: 2013-02-13 修回日期: 2013-05-16)

• 综 述 •

雷奈酸锶防治骨质疏松症的研究进展

刘 涛¹综述, 任成山²审校

(1. 重庆师范大学医院内科 400047; 2. 第三军医大学新桥医院消化内科, 重庆 400037)

关键词: 雷奈酸锶; 骨质疏松症; 骨细胞; 骨强度

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2674-03

骨质疏松症以骨量减少、骨组织结构破坏导致脆性增加而易发生骨折为特征, 多发生于老年人和绝经后妇女^[1-3]。绝经后妇女骨组织更新加快, 骨形成降低而骨吸收增加, 引起骨量丢失。骨质疏松症常引起腕、脊椎和髋的骨折^[4]。随着骨质疏松症发病率的日趋增高, 其预防和治疗也日益受到人们的重视。雷奈酸锶(trontium ranelate, SR)作为治疗骨质疏松症的新型药物, 既可刺激成骨细胞形成, 又可抑制破骨细胞的吸收作用, 具有较好的临床应用前景^[5-6]。本文就 SR 防治骨质疏松症的研究进展综述如下。

1 SR 的理化特性

SR 化学药名为 5-[二(羧甲基)氨基]-3-羧甲基-4-氨基-2-噻吩羧酸二锶盐, 是由 2 个锶原子和雷奈酸形成的络合物^[7-9]。

锶是存在于土壤中的碱性金属元素, 化学性质类似于钙元素, 参与骨的钙化。锶通过增强成骨细胞活性促进骨生成, 抑制破骨细胞活性而抑制骨吸收, 对骨组织发育、类骨质形成、骨髓间质干细胞增殖和分化、血管形成等均有促进作用, 也可增强骨质强度, 调节钙代谢^[10]。

人体中大约含有 320 mg 的锶, 吸收的锶 99.0% 储存在骨组织中, 仅有 0.7% 的锶被溶解于细胞外液中^[11]。骨组织中的锶与血液中的锶不断进行交换, 并且处于动态平衡状态。人体的锶主要来源于食物、水和药物, 经过胃肠道吸收进入血液循环, 在血清和血浆中的锶可形成二价阳离子同蛋白结合, 不易被代谢。锶主要通过尿液排出体外, 由于肾小管对钙的重吸收快于对锶的重吸收, 肾排泄锶的速度大于排泄钙的速度。人类

机体对于 SR 药物有很好的生物利用度和耐受性。因此,SR 可以促进成骨细胞分化,阻碍破骨细胞形成,通过促进骨形成抑制骨吸收来增加骨强度,增强骨密度,从而使肾交换达到平衡,以改善骨骼的机械抗性,而不影响骨骼钙化,并不改变骨结构晶体^[12-13]。锶是钙离子受体激动剂(calcium-sensing receptor, CaSR),SR 是骨形成刺激剂,可降低骨质疏松症引起骨折的风险。

2 SR 的药理作用

SR 具有双重药理作用^[6,14],SR 一方面在成骨细胞富集的细胞中,SR 能增加胶原蛋白与非胶原蛋白的合成,通过增强前成骨细胞的增殖而促进成骨细胞介导的骨形成。另一方面,能剂量依赖地抑制前破骨细胞的分化,从而抑制破骨细胞介导的骨吸收。体外研究发现,SR 在骨组织培养中增加骨生成,在骨细胞培养中提高成骨细胞前体的复制和胶原的合成;通过减少破骨细胞的分化和吸收活性来减少骨重吸收,从而导致骨转化的平衡,有利于新骨生成。实验研究表明,SR 可使大鼠破骨细胞的表面积和数量减少,降低骨吸收速度,保持较高的骨形成率^[15]。在大鼠模型中,SR 增加了小梁骨的质量、数量和厚度,从而改善了骨的强度。

SR 作为一种骨形成剂,可促进骨骼细胞增殖和成骨细胞合成胶原及非胶原蛋白,但对成纤维细胞和前成骨细胞的作用并不明显。SR 可使富集成成熟成骨细胞的细胞群胶原和非胶原蛋白合成量增加 34.0%,而对富集成纤维细胞和前成骨细胞的细胞群无上述作用。SR 可通过促进前成骨细胞增殖而促进骨形成,也可通过多种途径抑制破骨细胞的活性和分化,进而降低骨的重吸收,具有抗骨吸收的作用。

3 SR 的药代动力学

SR 是由 2 个稳定的锶原子和 1 个雷奈酸分子组成。锶和雷奈酸的药代动力学已在健康年轻男性、健康绝经后妇女及绝经后骨质疏松症妇女,包括老年妇女长期治疗过程中进行了测定,由于雷奈酸的高极性,其吸收、分布和血浆蛋白结合率较低,在动物和人体不会有雷奈酸的累积。随着 SR 用药剂量增加,锶的吸收剂量也增加,但超过平台期后,其吸收量并不随用药剂量的增加而增加,可能与已达到或超过吸收饱和状态有关。

人体药代动力学试验表明,口服 SR 2.0 g 时,锶和雷奈酸的绝对生物利用度分别为 27.0% 和 2.5%,其胃肠道吸收则包括低剂量(小于 1.0 g)时的主动吸收和高剂量未饱和状态下的被动吸收,而与钙剂合用或在进食后短时间内服用,将导致锶的生物利用度下降。因此,SR 的正确服用方式为每日睡前服用 1 次,且不能与钙剂同时服用。按 0.5~4.0 g/d 的剂量连续服用 SR 15 d 后,锶和雷奈酸即可达到稳态血药浓度,蓄积率分别为(9.2±3.9)% 和(5.1±3.4)%。绝经后妇女连续服用 SR 3~24 个月后达到稳定的锶血药浓度和骨中锶钙比值^[16]。

4 SR 的作用机制

近年来,大量医学文献报道并支持了 SR 的双重药理作用机制^[6]。事实上,关于骨形成机制,众所周知,SR 可提高体外成骨细胞从祖细胞分化,提高成骨活性和存活率,以及体外和体内成骨细胞诱导的破骨细胞形成。关于骨抗重吸收机制,

SR 减少成骨细胞分化和活性,增加其凋亡^[17-18]。大量动物体内试验显示,在固定诱导的骨质减少,卵巢摘除导致的骨质疏松及自发性骨折的老鼠实验有力支持以下假设:即 SR 维持或减少骨形成,抑制骨重吸收。并且大量药物对比实验也证明了在骨质疏松妇女中骨形成指标的增加与骨重吸收指标的增加相关^[19-20]。另外,也证明了 SR 在不同动物模型中对骨微结构的好处。2D 和 3D 影像组织形态学分析显示了 SR 防止骨微结构的恶化,进而防止了骨强度的降低。有趣的是,在过度表达 Cbfa-1/Runx 2 d 转基因老鼠中,在一个伴随由于自发性骨折导致的重试骨质疏松的老鼠模型中,SR 明显减少了发生新骨折的风险。骨折发生率的降低与小梁骨微结构和皮质骨结构改善导致的骨密度的增加相关。

由于 SR 已被提出作用 CaSR,CaSR 参与了 SR 对骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of NF kappaB ligand, RANKL)表达以及细胞复制。SR 增加了核糖核酸(mRNA)和 OPG 的蛋白质水平,并且抑制了 RANKL,SR 刺激了成骨细胞的复制和分化,增加骨细胞的生存^[18,21-23]。成骨细胞通过介导 SR 的合成代谢和抗骨吸收,通过激活 CaSR 在抗断裂剂 SR 的作用机制中发挥关键作用。

大量体内、体外动物研究以及绝经后妇女的对比研究都支持 SR 的双重作用机制,证明了 SR 对皮质骨和小梁骨中骨微结构的有效性^[6]。这些有效性归功于骨质中锶的存在,进而导致骨强度增加。同样,在骨质疏松的绝经后女性中用 SR 治疗椎体和非椎体以及髌关节骨折中也显示该有效性。在未来的研究中,对比 SR 和其他抗硬化蛋白治疗可能比较有趣。

5 SR 的临床应用

在脊柱骨质疏松治疗干预(spinal osteoporosis therapeutic intervention, SOTI)研究中,罹患腰椎骨质疏松和至少 1 处脊柱骨折的白人绝经后妇女服用 SR 治疗 3 年,结果发现 SR 治疗第 1 年,脊柱骨折风险下降了 49.0%,第 3 年下降了 41.0%^[24-25]。对骨质疏松症绝经后妇女的随机、双盲、安慰剂对照研究发现,SR 治疗 3 年可使髌部骨折风险降低 36.0%、脊柱骨折风险降低 39.0%,显著增加股骨颈及全髌骨密度及血清骨形成标志物水平,降低血清骨吸收标志物水平^[24,26]。SR 治疗的常见不良反应为恶心、腹泻,但服药 3 个月后不良反应消失。此外,也有关于骨质疏松 III 期临床试验的研究显示,SR 可增加静脉血栓发病风险。

6 小 结

SR 既可抑制骨吸收,又可促进骨形成,对降低骨折风险、增加骨强度和增加骨密度疗效确切。按 2.0 g/d 的剂量服用 SR 可有效治疗绝经后妇女骨质疏松症,降低骨折发病风险。SR 治疗不良反应小,仅导致轻微的胃肠道反应。由此可见,SR 作为可用于防治骨质疏松症及其所致骨折的新型药物,具有安全、有效的特点,临床应用前景较好。

参考文献:

- [1] Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate[J]. British J Pharmacol, 2009, 157(7): 1291-1300.

- [2] Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy[J]. *Clin Intervent Aging*, 2006, 1(4): 367-375.
- [3] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(12): 2012-2020.
- [4] North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2002, 9(2): 84-101.
- [5] Alkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(4): 653-664.
- [6] Fonseca JE, Brandi ML. Mechanism of action of strontium ranelate: what are the facts[J]. *Clin Cases Miner Bone Metabol*, 2010, 71(1): 17-18.
- [7] Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(6): 633-636.
- [8] 黄宏兴, 黄红, 赵审, 等. 微量元素与骨质疏松的关系考辨[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(8): 1245-1247.
- [9] 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.
- [10] Ram W, Dinesh W. Synthesis of 2-azo-3-cyano-5-carboxy thiophene derivatives and their application on polyester fibres[J]. *J Chem Tech Biotechnol*, 1990, 47(1): 39-46.
- [11] Pors Nielsen S. The biological role of strontium[J]. *Bone*, 2004, 35(3): 583-588.
- [12] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(12): 2012-2020.
- [13] Farlay D, Boivin G, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9): 1569-1578.
- [14] Barham H, Jackson JM. Strontium ranelate—a novel drug for osteoporosis with a dual mechanism of action[J]. *Drugs in Context*, 2008, 4(3): 239-254.
- [15] Bain S, Shen V, Zheng H, et al. Strontium ranelate treatment prevents ovariectomy induced bone loss in rats by maintaining the bone formation at a high level[J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(Suppl1): 189-191.
- [16] Sorbera LA, Castaner J, Leeson PA, et al. Strontium ranelate[J]. *Drug of the Future*, 2003, 28(4): 328-329.
- [17] Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro[J]. *Bone*, 2008, 42(1): 129-138.
- [18] Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(1): 575-584.
- [19] Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(8): 1414-1428.
- [20] Geoffroy V, Chappard D, Libouban H, et al. Strontium ranelate counteracts the dramatic increase of endocortical resorption in mice with a severe osteoporosis[J]. *Abstract Calcif Tissue Int*, 2007, 80(suppl 1): S42-44.
- [21] Scibel M. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis[J]. *Clin Biochem Rev*, 2006, 27(27): 123-138.
- [22] Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(4): 653-664.
- [23] Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor Q, et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate induced osteoblast proliferation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(3): 438-447.
- [24] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2816-2822.
- [25] Hussein R, Munira AB, Sakra B, et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective[J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(2): 111-128.
- [26] Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(12): 1993-2002.