

骨质疏松治疗多肽药物综述

樊亚萍 马建革

兰州理工大学, 甘肃兰州, 730000;

摘要: 骨质疏松是由多种因素引发的全身性骨骼疾病, 其特征表现为骨密度降低、骨微结构破坏及骨脆性增加。目前, 该疾病治疗药物以骨形成促进剂、骨吸收抑制剂及骨代谢调节剂为主, 大多为小分子化合物。然而, 随着生物医药科技的进步, 多种多肽类药物已被研发出来。与传统药物相比, 多肽类药物显示出靶向特异性强、作用机制清晰、疗效高且毒性低等特点, 能够实现个体化治疗, 为患者群体提供更多治疗选择。本文通过对治疗骨质疏松症的多肽类药物进行系统综述, 以期临床医生在治疗骨质疏松症时提供科学依据和参考信息。

关键字: 骨质疏松; 多肽药物; 特立帕肽; 阿巴帕肽; 降钙素; 骨形态发生蛋白

DOI: 10.69979/3029-2808.25.01.039

引言

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 是一种具有全身影响的骨代谢性疾病, 主要表现为骨量减少、骨结构退化和骨矿物质密度降低^[1]。

目前, OP 治疗药物主要包括以下几类: (1) 骨形成促进剂; (2) 骨吸收抑制剂; (3) 骨代谢调节剂。传统药物治疗通常以小分子化合物为主, 随着生物技术及多肽合成技术的不断进步, 多肽药物被研发出来。现行 OP 治疗药物中, 已有若干多肽类药物获得了临床应用的批准, 如甲状旁腺素相关肽、降钙素等。

1 骨质疏松治疗药物

1.1 甲状旁腺激素类

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, pTH) 是由甲状旁腺主细胞合成并分泌的一种碱性单链多肽类激素, 由 84 个氨基酸组成。pTH 的 N 端和 C 端在骨代谢中承担不同的功能: N 端通过与 pTH 受体相互作用, 促进成骨细胞释放生长因子, 使前成骨细胞进一步分化为成骨细胞, 抑制成骨细胞的凋亡, 发挥骨形成效应。而 C 端片段则表现出免疫反应性, 既能由甲状旁腺分泌, 也能在体内降解产生^[2]。pTH 对骨作用的最终效果依赖于给药方式和剂量。大剂量、持续性给药会使破骨细胞活性增强、骨基质溶解, 促进骨吸收, 同时骨钙和骨磷释放到细胞外液中, 血钙、血磷水平提高, 导致骨量减少。反之, 小剂量、间歇性给药会使成骨细胞活性增强, 促进骨形成^[3]。目前, 临床用于治疗 OP 的 pTH 多肽类药物有特立帕肽和阿巴帕肽。

1.1.1 特立帕肽

特立帕肽 (teriparatide, pTH 1-34) 是美国礼来公司研发的一种用于治疗 OP 的甲状旁腺激素类似物, 其 N 端的前 34 个氨基酸序列与天然甲状旁腺激素完全一致。2002 年, 特立帕肽作为首个治疗骨质疏松症的合成代谢剂获得批准上市, 并被广泛应用于治疗绝经后妇女、骨折高危男性以及糖皮质激素诱导的骨质疏松症。

尽管早期大鼠研究显示特立帕肽可能增加患骨肉瘤的风险, 建议仅限使用 2 年, 但长期临床试验和上市后监测表明^[4], 该药物并未增加骨肉瘤的患病风险, 大多数已发现的病例之间并无明显相关性。而骨肉瘤的发生可能与治疗时间和剂量有关^[5]。

目前, 特立帕肽通过皮下注射给药, 由于其半衰期较短, 需要频繁给药, 皮下注射方式亦导致患者依从性较差。因此, 研究者们正在探索结构修饰或不同给药方式等手段, 以减缓药物在体内的消除速率, 延长半衰期, 减轻患者痛苦, 满足临床需求。

1.1.2 阿巴帕肽

阿巴帕肽 (Abaloparatide) 是 Radius Health 公司研发的一种与人类甲状旁腺激素相关蛋白合成肽具有 41% 序列同源性的人造肽类药物, 属于骨骼合成代谢促进剂。该药物于 2017 年 4 月在美国获得批准上市, 并于 2021 年进入日本市场。目前, 阿巴帕肽在中国仍处于药品审批流程中。相较于特立帕肽, 阿巴帕肽不仅能显著提升腰椎骨密度, 还能增加髌部和股骨颈的骨密度, 显著降低椎体和非椎体骨折的风险以及高钙血症的发生率。

尽管阿巴帕肽展现出良好的疗效, 但其潜在的副作用亦需引起重视。此外, 一项动物研究指出长期使用阿

巴帕肽可能增加骨肉瘤的发生率,且该风险随剂量和时间的增加而上升^[9]。因此,通常建议患者的用药时间不超过2年。

1.2 降钙素

降钙素(calcitonin)是甲状腺滤泡旁细胞分泌的一种多肽类激素,属于破骨细胞活性抑制剂,主要通过抑制破骨细胞的功能和分化,从而快速、短暂并可逆地抑制破骨细胞介导的骨吸收,能够降低椎体骨折风险,但对非椎体及髌部骨折风险的作用证据尚不充分^[1],用于治疗局限性骨疾病、恶性肿瘤高钙血症、绝经后骨质疏松症以及骨折引起的骨痛。

鲑鱼降钙素是临床OP治疗中最常用的一种,可通过皮下、肌肉、静脉给药,效力是人类降钙素的50~100倍,但使用后体内会产生抗体。研究发现^[1],使用鲑鱼降钙素超过4个月后,约70%的患者体内会出现特异性抗体,但临床使用表明,35%~60%的患者血清中存在抗体中和现象,因此降钙素也用于治疗继发性耐药性OP。此外,降钙素还用于治疗以骨骼过度塑形为特征的临床和生物学疾病^[1],但使用过程中可能会降低血钙水平,因此要与补钙剂、维生素D等联合使用。因其还可能引发恶性肿瘤,建议治疗时间不超过3个月^[10]。

1.3 骨形态发生蛋白

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP),亦称骨形成蛋白,是Urist于1965年首次发现的异位骨诱导生长因子,属于转化生长因子- β (TGF- β)蛋白家族。BMP通过促进DNA合成和细胞复制,使间充质细胞向成骨细胞的分化而发挥生物学作用。目前,BMP-2与BMP-7已在临床得到应用,它们通过与BMP I型和II型受体相互作用,促进骨和软骨的形成^[11],用于治疗如骨不连、开放性胫骨骨折和脊柱融合等疾病。

BMP-2被认为是骨形成过程中最重要的调控因子之一,并于2002年获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,用于腰椎前路椎间融合术。成熟人类的BMP-2由114个氨基酸构成,但其关键功能是由包含20多个氨基酸的小分子肽段实现的。段智霞^[12]等人研究筛选出了一种由24个氨基酸组成的小分子肽段P24,体外实验结果显示,P24与天然BMP-2的骨诱导活性相似,且P24显示出更高的活性、更强的稳定性及更少的副作用。此外,体外研究还表明,BMP-2具有促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的增殖分化,抑制破骨细胞分化,缩短

大鼠骨折愈合时间并提高愈合质量^[13],促进矿化骨的定向发育及增强骨脊柱融合的功能^[14]。

尽管BMP-2目前仍被广泛推荐使用,但其存在异位骨形成、脂肪形成、神经根炎等不良反应,因此该药物的长期安全性仍需深入研究。

2 总结与展望

现阶段,OP已成为全球范围内最常见的骨骼疾病,其病理机制及治疗策略的研究受到了广泛关注。尽管当前多肽类药物在疗效及安全性方面表现令人满意,其长期应用的安全性仍需持续跟踪研究。多肽药物的口服生物利用度普遍较低,多以注射给药为主,部分药物因分子结构的特点导致半衰期较短,因而需要患者定期注射。最新的研究成果表明,通过药物分子的结构修饰及采用不同的给药系统,可显著提升生物利用度并延长其半衰期,为患者带来更为便捷的治疗体验。随着生物医药科技的持续进步与创新,预计科研机构与企业将开发出更加安全、高效、便捷且对患者友好的OP多肽类治疗药物,这将为患者带来更大的福祉,并为医药行业的繁荣发展做出积极的贡献。

参考文献

- [1]Kundu B, Khare S K, Singh G. Role of polypeptides in the treatment and diagnosis of osteoporosis [J]. Peptides, 1999,20(4): 523-537.
- [2]苏欣, 廖二元. 甲状旁腺激素及其拟似剂治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. 国际内科学杂志, 2007(11): 645-648.
- [3]Tam C S, Heersche J N, Murray T M, et al. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration [J]. Endocrinology, 1982,110(2): 506-512.
- [4]Abdulelah A A, Haddad B I, Alhajahjeh A A, et al. The Risk of Developing Osteosarcoma After Teriparatide Use: A Systematic Review [J]. Orthop Res Rev, 2023,15: 191-198.
- [5]Vahle J L, Long G G, Sandusky G, et al. Bone Neoplasms in F344 Rats Given Teriparatide [rhPTH(1-34)] Are Dependent on Duration of Treat

- ment and Dose [J]. Toxicologic Pathology, 2004, 32(4): 426-438.
- [6]Jolette J, Attalla B, Varela A, et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH(1-34) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2017,86: 356-365.
- [7]Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians [J]. Annals of Internal Medicine, 2008, 149(6): 404-415.
- [8]Grauer A, Ziegler R, Raue F. Clinical significance of antibodies against calcitonin [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1995,103(6): 345-351.
- [9]Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis [J]. Horm Metab Res, 1993,25(9): 484-485.
- [10]Wei F L, Gao Q Y, Zhu K L, et al. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women [J]. Heliyon, 2023,9(2): e11880.
- [11]Nakase T, Yoshikawa H. Potential roles of bone morphogenetic proteins (BMPs) in skeletal repair and regeneration [J]. J Bone Miner Metab, 2006,24(6): 425-433.
- [12]段智霞, 郑启新, 郭晓东, et al. BMP-2 活性多肽体外定向诱导大鼠 BMSCs 向成骨方向分化的实验研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007,15(21): 4.
- [13]Ouyang X, Ding Y, Yu L, et al. Effects of BMP-2 compound with fibrin on osteoporotic vertebral fracture healing in rats [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2021,21(1): 149-156.
- [14]Love S A, Gultian K A, Jalloh U S, et al. Mesenchymal stem cells enhance targeted bone growth from injectable hydrogels with BMP-2 peptides [J]. J Orthop Res, 2024,42(7): 1599-1607.
- 作者简介: 姓名: 马建苹, 出生日期: 1973年3月, 性别: 女, 民族: 回族, 籍贯: 甘肃省天水市, 学历: 博士研究生, 单位: 兰州理工大学, 职称: 副教授, 研究方向: 研究小组目前主要从事药用植物资源的化学成分分离纯化和结构鉴定及相关生物活性筛选等研究和教学工作, 先后发表学术论文 20 余篇, 其中 SCI 收录 9 篇。
- 指导老师: 马亚平, 王宇恩。