

## ·综述·

## PTHrP 类似物阿巴洛肽在骨质疏松症中的研究进展

文学<sup>1</sup> 孙红<sup>2</sup> 王洪<sup>2</sup> 刘淼<sup>2</sup> 宁旭<sup>2</sup>

**【摘要】** 阿巴洛肽是人类甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)的氨基酸合成类似物,是一种新型的甲状旁腺激素1受体信号通路的选择性激活剂,可增加骨密度和骨量,改善骨微结构和强度,是继特立帕肽后第二种骨合成药物。PTHrP类似物可通过提高骨量,促进骨合成。许多临床前研究及基础研究发现阿巴洛肽对于治疗绝经后骨质疏松疗效确切,为治疗绝经后骨质疏松症提供了新的治疗策略,但仍需大量及大型动物研究以更好的验证 PTHrP 类似物用于治疗骨质疏松症的生物安全性。本文就骨合成药物 PTHrP 类似物阿巴洛肽在骨质疏松症患者的研究进展作一综述。

**【关键词】** 骨质疏松症; PTHrP 类似物; 阿巴洛肽; 特立帕肽; 综述文献

**Research progress of PTHrP analogue abaloparide in osteoporosis** Wen Xue<sup>1</sup>, Sun Hong<sup>2</sup>, Wang Hong<sup>2</sup>, Liu Miao<sup>2</sup>, Ning Xu<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; <sup>2</sup>Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Ning Xu, Email: 179451982@qq.com

**【Abstract】** Abaloparide, the amino acid synthesis analogue of human parathyroid hormone-related protein (PTHrP), is a novel selective activator of the parathyroid hormone-1 receptor signaling pathway, which can increase bone density and bone mass, improve bone microstructure and strength, and is the second bone synthesis drug after Teriparatide. Many preclinical and basic studies have found that abaloparide is effective in the treatment of postmenopausal osteoporosis, providing a new treatment strategy for postmenopausal osteoporosis, but a large number of studies and large animal studies are still needed to better verify the biosafety of PTHrP analogue in the treatment of osteoporosis. This article reviews the progress in the study of the bone synthesis drug PTHrP analogue abaloparide in patients with osteoporosis.

**【Key words】** Osteoporosis; PTHrP analog; Abaloparide; Teriparatide; Literature review

骨质疏松症是一种以骨量低、骨质疏松和骨骼微结构恶化为特征的疾病,导致脆性增加,从而发生骨折<sup>[1]</sup>。骨质疏松症是一种慢性病,需要长期甚至是终生治疗。据报道全世界超过2亿人患有这种疾病,每年骨质疏松性骨折新发人数超过900万人,由于人口老龄化的到来,预计骨折数量将以每年4%的速度增长<sup>[2]</sup>。骨质疏松症性骨折是老年人发病和死亡的主要原因,在55岁以后的女性和65岁以后的男性中越来越普遍,增加了死亡率和医疗费用。老年女性绝经后,随着体内激素水平的下降,骨重塑增加,骨吸收超过骨形成,打破了骨吸收与形成的平衡,导致松质骨和皮质骨丢失,增加了骨折的发生率<sup>[3]</sup>。抗吸收药物治疗可防止骨骼结构的丢失,稳定骨骼,但不能恢复骨量和结构。因此,开发能够增加骨量以恢复骨骼结构的药物一直是国内外学者研究的热点。目前可用的骨合成代谢疗法是甲状旁腺激素和甲状旁

腺素相关肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrP)的合成类似物,特立帕肽和阿巴洛肽,可增加骨形成,降低椎体和非椎体骨折的风险。合成代谢疗法可将2年内椎体骨折的风险降低65%至85%,非椎体脆性骨折的风险降低约50%<sup>[4]</sup>。与特立帕肽相比,阿巴洛肽能更大程度的增加骨密度,并且高钙血症的风险更低<sup>[5]</sup>。现对骨合成药物 PTHrP 类似物阿巴洛肽在骨质疏松症患者的应用进展进行了综述。

### 一、骨质疏松症治疗现状

#### (一)抗骨吸收药物

目前降低骨质疏松症患者骨折风险的药物治疗包括抗骨吸收药物及骨合成代谢药物。抗骨吸收药物是骨质疏松症治疗的主流药物,其中代表药物有双膦酸盐及德诺舒单抗,通过抑制破骨细胞介导的骨吸收来增加骨密度,降低骨折风险。然而,这种方法没有纠正骨的结构缺陷,相反,合成代谢药物则主要通过激活成骨细胞功能来刺激骨形成来增加骨密度和降低骨折风险从而增加骨密度并改善骨骼微结构。以抗骨吸收药物抑制骨吸收和用骨合成药物刺激骨形成两种途径<sup>[6]</sup>。抗吸收药物通过抑制破骨细胞活性和减缓骨转换来增加或保持骨量,通常推荐用于绝经后妇女或男子骨质疏松症的预防或治疗,如唑来膦酸盐类、选择性雌激素受

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2021.02.009

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwjkj2019-1-134; gzwjkj2020-1-120)

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学<sup>1</sup>;550004 贵阳,贵州医科大学附属医院骨科<sup>2</sup>

通信作者:宁旭,Email: 179451982@qq.com

体调节剂(包括巴泽多西芬、拉索福昔芬、雷洛昔芬)<sup>[7]</sup>。

#### (二)促骨合成药物

骨合成代谢药物则通过增加成骨细胞比,降低破骨细胞的活性来刺激骨形成,主要推荐用于治疗绝经后骨质疏松症和骨折高风险的男性,如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)(包括重组人甲状旁腺素 1-84 和特立帕肽,核因子- $\kappa$ B-配体受体激活剂(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)抑制剂(denosumab)、降钙素和雷奈酸锶等<sup>[8]</sup>。PTH 是一种治疗骨质疏松症的合成代谢药物,在调节钙、磷代谢和生理性骨重塑方面起着重要作用。特立帕肽是 PTH 的 1-34 片段,维持 PTH 的大部分生物学活性,自 2002 年起被用作骨质疏松症患者骨折高危人群的合成代谢药物<sup>[9]</sup>。特立帕肽最初增加骨形成,但随后也增加骨吸收,随着时间的推移限制净合成代谢作用<sup>[10]</sup>。尽管特立帕肽在增加脊柱骨密度(bone mineral density, BMD)方面优于抗骨吸收药物,但其对髌部的作用效果欠佳<sup>[11]</sup>。特立帕肽在美国的使用期限为两年,在欧洲和其他国家的使用期限为 18 个月<sup>[12]</sup>。PTHrP 是一种在氨基端与甲状旁腺激素(PTH)同源的蛋白质,与同一 G 蛋白偶联受体结合<sup>[13]</sup>。PTHrP 不同于 PTH,它在软骨内骨发育的调节中起旁分泌作用,而 PTH 主要作为钙稳态的内分泌调节因子<sup>[14]</sup>。阿巴洛肽是 PTHrP 1-34 的合成类似物,目前用于治疗女性绝经后骨质疏松症。

#### 二、骨质疏松症的并发症及疗效评价

椎体骨折是最常见的骨质疏松性骨折,髌部骨折约占骨质疏松性骨折的 20%<sup>[15]</sup>,是骨质疏松性骨折发病率最高的骨折,骨折后第一年死亡率高达 27%<sup>[16]</sup>。大约 5%到 10%的髌部骨折患者会再发髌部骨折,再发骨折的平均间隔为 3.3 年<sup>[17]</sup>。由于骨质疏松症的全身性,骨折风险的增加几乎影响到所有骨骼部位。髌部骨折和椎体骨折分别与髌部骨密度和脊柱骨密度的降低密切相关,被认为是典型的骨质疏松性骨折<sup>[18]</sup>。然而,非髌部骨折及非椎体骨折的发病率要高得多,给人们带来了巨大的经济成本,预防脆性骨折是骨质疏松症患者治疗和管理的关键目标<sup>[19]</sup>。骨质疏松症的疗效评价是通过减少骨折发生率的有效性来评估。

#### 三、阿巴洛肽(abaloparatide)简介

阿巴洛肽是一种合成的甲状旁腺激素 I 型受体激动剂,于 2017 年 4 月由美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration)批准并上市,是继特立帕肽后第二种骨合成药物,被批准用于治疗绝经后骨质疏松症和骨折高危女性<sup>[20]</sup>。人 PTHrP 基因定位在 12 号染色体短臂上,推测与 PTH 基因家族有关<sup>[21]</sup>。人类 PTH 是一个简单的三外显子基因,而 PTHrP 基因是复杂的。它长约 15 kb,由 8 个外显子和 2 个启动子组成,其中任何一个都可以启动转录。第 2、3、4 外显子与 PTH 基因具有组织相似性。外显子 5 和 6 通过选择性剪接,可以转录三种不同的 mRNA 亚型,每个亚型都能编码一种成熟蛋白。成熟 PTHrP 蛋白的 N 端与 PTH 具有相同的序列同源性,被认为对骨和肾脏调节钙代谢的有重要作用。

#### 四、阿巴洛肽的作用机制

##### (一)调控骨形成

PTH 和 PTHrP 类似物通过与 PTH/PTHrP 受体结合发挥作用,PTH 及 PTHrP 受体在许多组织中表达,包括成骨细胞、骨细胞和肾小管细胞的表面<sup>[22]</sup>。PTH 和 PTHrP 的合成代谢药理学功效需要间歇给药,因为长时间的受体刺激可增强骨吸收,而间歇刺激优先促进骨形成<sup>[23]</sup>,然而,构成 PTH 和 PTHrP 类似物的净合成代谢活性的分子机制仍在研究中。慢性持续的 PTHrP 升高,如恶性肿瘤的体液高钙血症,对骨骼产生分解代谢作用,而间歇性 PTHrP 给药则可增加骨形成和骨密度的提高<sup>[24]</sup>。PTH 和 PTHrP 类似物对人体骨骼的净作用是增加骨小梁骨质量和改善小梁微结构,同时增加皮质骨孔隙度及增加皮质骨厚度和大小<sup>[25]</sup>。阿巴洛肽作为 PTHrP 类似物,可增加骨形成及骨密度的提高。

##### (二)分子机制

阿巴洛肽是一种合成的 34 氨基酸肽,与 PTHrP1-34 同源率为 76%,与 PTH1-34 的同源率为 41%<sup>[26]</sup>。成熟 PTHrP 蛋白的 N 端与 PTH 具有相同的序列同源性,PTHrP 的 N 端截短类似物包括 PTHrP(3-34)和 PTHrP(7-34),是与 PTH1R 结合但不能刺激下游信号的竞争性拮抗剂。PTH 或 PTHrP(1-20)的短 N 端片段不与 PTH1R 结合,但当使用 N 端 PTH(1-34)和 PTHrP(1-34)时,会结合到 PTH1R 上。事实上,PTH 和 PTHrP 的 14-36 个氨基酸序列对 PTH1R 结合至关重要。尽管 PTH(1-34)和 PTHrP(1-34)在一级结构上存在差异,但二级和三级结构的相似性使得这两种肽能够与 PTH1R 结合。阿巴洛肽存在两种高亲和力的 PTH1R 构象:PTH1R 是两种不同高亲和力构象 R0 和 RG 的 G 蛋白偶联受体。与 R0 结合可延长信号传导和延长配体作用,导致净骨吸收,而 RG 导致短暂的反应,有利于骨形成。阿巴洛肽与 RG 的 G 蛋白依赖构象短暂结合,具有很高的亲和力,在成骨细胞表面,导致骨形成急剧增加,而骨吸收增加不明显<sup>[27]</sup>。

#### 五、阿巴洛肽抗骨质疏松症中的研究进展

在研究了阿巴洛肽骨合成的作用机制后,针对以阿巴洛肽作为治疗绝经期妇女骨质疏松的研究也在近年成为热点。目前许多动物实验和临床研究都已展开,并取得了新进展。

##### (一)动物实验研究

Xu 等<sup>[28]</sup>在去卵巢骨质疏松大鼠中,这些大鼠在 6 个月大时接受了去势手术,并在接下来的 3 个月内未接受治疗,以诱导去卵巢骨质疏松大鼠骨丢失。一些去势大鼠随后被安乐死,而另一些大鼠每天皮下注射阿巴洛肽,持续 12 个月,研究表明阿巴洛肽治疗增加了骨形成,而不增加骨吸收。骨皮质和小梁骨量的增加通过组织形态计量学得到证实,从而证实了阿巴洛肽的合成代谢作用。同时该项研究还发现阿巴洛肽(每天 40 或 80  $\mu$ g/kg 体重)增加腰椎和股骨骨密度,改善了骨的生物力学性能,增强骨强度,促进骨形成。阿巴洛肽可显著增加骨小梁体积和密度,改善骨小梁微结构。Varela 等<sup>[29]</sup>研究发现阿巴洛肽可刺激胫骨骨干

处的骨膜扩张和皮质骨活性,使皮质骨体积增加,增强了皮质骨和骨小梁骨质量和强度,改善了皮质骨的几何形状。Doyle等<sup>[30]</sup>将65只雌性食蟹猴在去掉卵巢后的疗效进行了研究,给药后骨形成参数和皮质骨形成率增加,而不影响血清钙及骨吸收标志物的水平。治疗还增加了不同部位(全身、腰椎、胫骨、股骨颈和股骨粗隆)的骨量,并与腰椎强度增强相关,对椎骨、股骨颈、股骨干或肱骨皮质骨的骨量强度关系无不良影响。Gonnelli等<sup>[31]</sup>的动物实验表明,阿巴洛肽显著增加了骨皮质厚度和骨小梁的形成,从而导致骨量和强度的增加。这些效应在脊柱和髌部骨密度的增加以及减少骨折发生率方面是有益的。

## (二) 临床试验研究

阿巴洛肽诱导骨形成,避免了与骨吸收的耦合<sup>[32]</sup>。最近公布的第3阶段试验中,大约2400名妇女随机接受安慰剂、80 μg阿巴洛肽或20 μg特立帕肽的盲法皮下注射18个月,与对照组相比,那些接受阿巴洛肽治疗的妇女在新的形态计量学椎体骨折方面的相对风险较安慰剂组降低了86%,而特立帕肽较安慰剂组降低了80%的风险,阿巴洛肽和特立帕肽之间无显著差异<sup>[33]</sup>。阿巴洛肽较安慰剂组降低非椎体骨折43%的风险,阿巴洛肽和特立帕肽同样增加椎体的骨密度,但与特立帕肽相比,髌部和股骨颈骨密度增加约1%<sup>[34]</sup>。与特立帕肽相比,使用阿巴洛肽治疗的患者非椎体骨折风险降低较早。与特立帕肽相比,阿巴洛肽对骨吸收和骨形成的生化标志物的增加较少,而高血钙的发生率3.4%也低于特立帕肽6.4%<sup>[35]</sup>。

Michael等<sup>[36]</sup>研究发现在80岁及以上的女性亚组中,阿巴洛肽与腰椎和股骨近端骨密度显著增加相关,椎体和非椎体骨折数量较少,安全性无差异,这些发现与阿巴洛肽在老年人中的疗效一致,与一般老年人的疗效相当。Bilezikian等<sup>[37]</sup>研究认为肾功能损害患者使用阿巴洛肽和特立帕肽,其疗效或安全性无显著差异。这些结果支持在肾功能损害的患者中可以使用一定剂量的阿巴洛肽,前提是对严重肾功能损害的患者进行不良事件监测。阿巴洛肽特别适合作为治疗轻中度肾功能受损的骨折高危患者。

Watts等<sup>[38]</sup>的随机对照试验中,阿巴洛肽不仅对骨骼不同部位的骨密度提升方面优于特立帕肽,而且还显示了对骨密度增加有显著作用的证据,尤其是在髌部。即使经过6个月治疗后,这种差异也很明显,表明阿巴洛肽的骨合成代谢作用比特立帕肽更快。与特立帕肽相比,阿巴洛肽的另一个优势是高钙血症事件的发生率低。所有这些结果,加上成本降低,表明与特立帕肽相比,阿巴洛肽的花费少,特别是在随后使用抗骨吸收药物(如阿仑膦酸盐)进行序贯治疗时<sup>[39]</sup>。但阿巴洛肽的使用期限为2年,需要更清楚的信息来说明这种新的合成代谢药物在预防非椎体骨折,特别是髌部骨折方面的作用。

由于破骨细胞和成骨细胞活性之间的生物耦合,所有市面上销售的抗骨吸收药物保留了对骨形成的抑制作用,而特立帕肽不仅增加骨形成,同时也增加骨吸收,合成代谢窗口

受限<sup>[40]</sup>。无论是动物模型的组织形态计量学数据还是临床前和临床研究中的生物标志物数据表明,用阿巴洛肽观察到的骨小梁和皮质部位的骨量增加主要归因于选择性合成代谢效应,而没有证据表明刺激性骨吸收。

## 六、阿巴洛肽与特立帕肽的比较

特立帕肽以剂量反应的方式刺激骨吸收和形成。即在特立帕肽治疗的前几个月存在一个合成代谢窗口,在此期间合成代谢作用占主导地位,特立帕肽诱导的骨形成刺激在治疗6~12个月后达到峰值,之后成骨细胞和破骨细胞活性的血清标志物慢慢恢复到基线水平<sup>[41]</sup>。此外,对男性和绝经后妇女进行第二疗程治疗效果的研究表明,即使在停药后一年,再次使用特立帕肽,其合成代谢潜力仍然会降低<sup>[42]</sup>。这种成骨细胞疲劳的机制尚未明确。与特立帕肽相比,阿巴洛肽与R0-PTHr1构象的结合更具选择性,而且这种与成骨细胞和骨细胞表面RG-PTH1R构象的结合具有高亲和力,阿巴洛肽的cAMP信号强度约为特立帕肽的5倍,因此其cAMP信号持续时间较短,能够产生更有效的骨合成代谢作用<sup>[43]</sup>。相反,与R0构象的结合,会导致信号传导和配体作用延长,不仅刺激骨形成,还刺激骨吸收<sup>[44]</sup>。正是这些差异解释了在临床试验中阿巴洛肽和特立帕肽在骨密度增加和高钙血症发生率方面的差异。

## 七、阿巴洛肽的不足

美国为阿巴洛肽开处方的信息中有一个关于骨肉瘤潜在风险的方框警告<sup>[45]</sup>。一项在大鼠身上的研究发现,全身性暴露于剂量为80 μg的人的4至28倍的阿巴洛肽会导致骨肉瘤发病率呈剂量依赖性增加<sup>[46]</sup>。这些在老鼠身上的发现与人类的相关性尚不清楚。此外,不建议在患者的生命周期内累计使用超过2年的阿巴洛肽和甲状旁腺激素类似物特立帕肽。对于骨肉瘤风险增加的患者,不建议使用阿巴洛肽。

## 八、展望与未来

近年来,阿巴洛肽已被批准用于女性绝经后骨质疏松症的治疗,但基于其骨合成代谢特性,它可能可用于治疗以骨丢失或骨损伤为特征的骨骼疾病。虽然绝经后骨质疏松症在女性中更为常见,但65岁以上的男性、接触糖皮质激素药物、酗酒、糖尿病等人群也会出现骨质疏松<sup>[47]</sup>,阿巴洛肽的骨合成代谢作用,可尝试用于这些患者当中,但疗效及安全性有待进一步研究确定;另外,以往研究表明PTH在治疗骨折中,可促进软骨及骨的生成,同样,PTHrP也参与了骨折愈合过程中的成骨作用<sup>[48]</sup>。阿巴洛肽作为PTHrP类似物,潜在的应用是促进骨折愈合,可尝试用其作为骨折愈合的药物。骨性关节炎是一种软骨退行性疾病<sup>[49]</sup>,临床前观察表明,特立帕肽可减缓骨关节炎患者的软骨退变并诱导软骨基质再生<sup>[50]</sup>。Cao等<sup>[51]</sup>研究表明PTHrP下调与骨关节炎的发病机制有关,并且有人认为PTHrP可通过减少细胞内氧化应激来诱导软骨生成,故阿巴洛肽可能是骨关节炎治疗的潜在药物。综上所述,阿巴洛肽未来的应用可能会扩展到治疗非绝经性骨质疏松症、骨折愈合及骨性关节炎当中。

## 参 考 文 献

- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. *Am J Med*, 1993, 94(6): 646-650.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon D H, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025 [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(3): 465-475.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society\* clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1595-1622.
- Chew CK, Clarke BL. Abaloparatide: recombinant human PTHrP (1-34) anabolic therapy for osteoporosis [J]. *Maturitas*, 2017, 97: 53-60.
- Michael RM, MD, Nicholas CH, et al. Effects of abaloparatide on bone mineral density and risk of fracture in postmenopausal women aged 80 years or older with osteoporosis[J]. *Menopause*, 2018, 25(7): 767 - 771.
- Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments [J]. *J Intern Med*, 2019, 285(4): 381-394.
- Eastell R, Rosen CJ. Response to letter to the editor: "pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline" [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3537-3538.
- Anagnostis P, Paschou S, Mintziori G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement [J]. *Maturitas*, 2017, 101: 23-30.
- Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, et al. Reduction of hip and other fractures in patients receiving teriparatide in Real-World clinical practice: integrated analysis of four prospective observational studies [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(2): 193-200.
- Sahbani K, Cardozo CP, Bauman WA, et al. Abaloparatide exhibits greater osteoanabolic response and higher cAMP stimulation and  $\beta$ -arrestin recruitment than teriparatide [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(19): e14225.
- Anagnostis P, Gkekas NK, Potoupnis M, et al. New therapeutic targets for osteoporosis [J]. *Maturitas*, 2019, 120: 1-6.
- Beall DP, Feldman RG, Gordon ML, et al. Patients with prior vertebral or hip fractures treated with teriparatide in the Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) observational study [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3): 1191-1198.
- Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga J. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(12): 712-724.
- Fischer J, Aulmann A, Dexheimer V, et al. Intermittent PTHrP(1-34) exposure augments chondrogenesis and reduces hypertrophy of mesenchymal stromal cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20): 2513-2523.
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(9): 2239-2256.
- Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older - a population-based study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12(1): 105.
- Osteoporosis Foundation Facts Statistics. International Osteoporosis Foundation website. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/index.html> 11-5-2013.
- Leslie WD, Metge CJ, Azimae M, et al. Direct costs of fractures in Canada and trends 1996-2006: a population-based cost-of-illness analysis [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(10): 2419-2429.
- Ensrud K, Crandall CJ. Osteoporosis [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(3): ITC17-ITC32.
- Saag KG, Williams SA, Wang Y, et al. Effect of abaloparatide on bone mineral density and fracture incidence in a subset of younger postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(6): 1099-1107.e1.
- McCauley LK, Martin TJ. Twenty- five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1231-1239.
- Revollo L, Kading J, Jeong SY, et al. N-cadherin restrains PTH activation of Lrp6/ $\beta$ -catenin signaling and osteoanabolic action [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2): 274-285.
- Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 22(10): 41-50.
- de Castro L F, Lozano D, Portal-Nunez S, et al. Comparison of the skeletal effects induced by daily administration of PTHrP (1-36) and PTHrP (107-139) to ovariectomized mice[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4): 1752-1760.
- Minisola S, Cipriani C, Occhiuto M, et al. New anabolic therapies for osteoporosis[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(7): 915-921.
- Shirley M. Abaloparatide: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(12): 1363-1368.
- Hattersley G, Dean T, Corbin BA, et al. Binding selectivity of abaloparatide for PTH- Type- 1- Receptor conformations and effects on downstream signaling [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 141-149.
- Xu J, Rong H, Ji H, et al. Effects of different dosages of parathyroid hormone-related protein 1-34 on the bone metabolism of the ovariectomized rat model of osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(3): 276-287.
- Varela A, Chouinard L, Lesage E, et al. One year of abaloparatide\*, a selective activator of the PTH1 receptor, increased bone formation and bone mass in osteopenic ovariectomized rats without increasing bone resorption [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(1): 24-33.
- Doyle N, Varela A, Haile S, et al. Abaloparatide, a novel PTH receptor agonist, increased bone mass and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys by increasing bone formation without increasing bone resorption [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(3): 685-697.
- Gonnelli S, Caffarelli C. Abaloparatide [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2016, 13(2): 106-109.
- Yusuf A, Cummings SR, Watts NB, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women [J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 33.
- Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(7): 722-733.
- McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. The effect of Abaloparatide-SC on fracture risk is Independent of baseline FRAX fracture probability: a post Hoc analysis of the ACTIVE study [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(8): 1625-1631.
- Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: a new pharmacological option for osteoporosis [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(3): 130-135.
- Leder B Z, Mitlak B, Hu M Y, et al. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(1): 1-11.

- dronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3).
- 37 Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial [J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(12): 2097-2102.
- 38 Watts NB, Hattersley G, Fitzpatrick LA, et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2019, 30(6): 1187-1194.
- 39 Cosman F. The evolving role of anabolic therapy in the treatment of osteoporosis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(4): 376-380.
- 40 Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14(4): 433-440.
- 41 Ma YL, Marin F, Stepan J, et al. Comparative effects of teriparatide and Strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Bone, 2011, 48(5): 972-978.
- 42 Miller PD, Hattersley G, Lau E, et al. Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial [J]. Bone, 2019, 120: 137-140.
- 43 Esbrit P, Alcaraz M J. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(10): 1417-1423.
- 44 Leder BZ. Parathyroid hormone and parathyroid Hormone-Related protein analogs in osteoporosis therapy [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(2): 110-119.
- 45 US FDA. Tymlos™ (abaloparatide) injection, for subcutaneous use: US prescribing information. 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208743lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208743lbl.pdf). Accessed 30 May 2017.
- 46 Jollette 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.
- 47 Maycas M, Mcandrews KA, Sato AY, et al. PTHrP-Derived peptides restore bone mass and strength in diabetic mice: additive effect of mechanical loading [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(3): 486-497.
- 48 Chow S K, Leung K S, Qin J, et al. Mechanical stimulation enhanced estrogen receptor expression and callus formation in diaphyseal long bone fracture healing in ovariectomy-induced osteoporotic rats [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2989-3000.
- 49 Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(11): 1097-1104.
- 50 Sampson E R, Hilton M J, Tian Y, et al. Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(101): 101r-193r.
- 51 Cao X, Duan Z, Yan Z, et al. miR-195 contributes to human osteoarthritis via targeting PTHrP [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(4): 711-721.
- (收稿日期: 2020-08-05)  
(本文编辑: 宇文培之)

文学, 孙红, 王洪, 等. PTHrP 类似物阿巴洛肽在骨质疏松症中的研究进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2021, 7(2): 117-121.