

# 辛伐他汀在骨代谢中作用的研究进展

王蕊综述 吴哲审校

(吉林大学口腔医院修复科 长春 130021)

**[摘要]** 辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的特异性抑制剂,抑制内源性胆固醇的合成。近年的研究发现:辛伐他汀可促进成骨细胞增殖和骨形成增加,因此,学者们越来越关注该药在骨改建方面的应用。大量的研究表明:将不同载体携带的辛伐他汀局部应用于各种不同的动物模型可产生不同的促骨形成效果。辛伐他汀在体内应用促进骨形成的效果取决于局部的给药质量浓度,人们一直在努力寻找合适的给药途径。本文就辛伐他汀对骨再生所产生的影响、机制、载体和剂量等作一综述。

**[关键词]** 辛伐他汀; 骨代谢; 机制; 载体; 剂量

**[中图分类号]** R 988.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.03.025

**Research progress on the use of simvastatin in bone metabolism** WANG Rui, WU Zhe. (Dept. of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China)

**[Abstract]** Simvastatin is a specific hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor, which inhibits endogenous cholesterol synthesis. Recent studies have found that simvastatin could promote osteoblasts proliferation and increase bone formation, so the scholars are increasingly concerned about the drug in the application of bone remodeling. There have been a large number of studies demonstrating the bone-promoting effect of local application with different carriers in various animal models. The effect of simvastatin for bone formation *in vivo* depends on the concentration of local administration, and people have been trying to find a suitable route of administration. The effects of the drug on the bone metabolism and its mechanism, dosage, carrier are summarized.

**[Key words]** simvastatin; bone metabolism; mechanism; carrier; dosage

辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的特异性抑制剂<sup>[1]</sup>。它是一种无活性的内酯类药物,口服后,通过肝脏细胞内酶细胞色素P450(3A4同工酶)转化为开环的二羟基活性型<sup>[1]</sup>来发挥其抑制甲羟戊酸合成的功能。大量的研究表明:将不同载体携带的辛伐他汀局部应用于不同的动物模型,可产生不同的促骨形成效果。辛伐他汀不能被很好地吸收,只有不到5%的口服剂量到达体循环。在骨髓中,应用他汀类药物的质量浓度还没有确定,人们试图绕开他汀类药物在肝内的蓄积,通过皮下注射或贴剂方式直接应用他汀类药物到外周组织<sup>[2]</sup>。

## 1 辛伐他汀促进成骨的机制

据报道:辛伐他汀有促进成骨细胞而抑制破

骨细胞活性的作用,关于其作用机制有如下观点。

### 1.1 辛伐他汀对骨形态发生蛋白和血管内皮生长因子的影响

Yamashita等<sup>[3]</sup>认为:辛伐他汀能促进骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的表达,诱导成骨细胞分化,这一过程主要是通过拮抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 至 Ras/Rho 路径和扩增 BMP-Smad 信号传导通路来实现的,此过程中辛伐他汀诱导 Smad 1、5 和 8 磷酸化可逆转 TNF 对 BMP-2 的抑制作用。辛伐他汀也可以以剂量依赖的方式刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放。Takenaka等<sup>[4]</sup>认为:辛伐他汀通过刺激 VEGF 在骨组织内的表达来促进成骨细胞分化和骨结节形成;而 Tang等<sup>[5]</sup>则认为:BMP-2 或 VEGF 的增加可能是辛伐他汀直接作用的结果,亦可能是互补分子的增加而引起的再次应答。然而无论怎样,他们认为:辛伐他汀对这些细胞的总体反应是促进了成骨细胞的分化。

[收稿日期] 2010-02-24; [修回日期] 2010-11-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30872912)

[作者简介] 王蕊(1983—),女,黑龙江人,硕士

[通讯作者] 吴哲, Tel: 0431-88796018

### 1.2 辛伐他汀对破骨细胞的影响

Ayukawa等<sup>[6]</sup>认为：辛伐他汀通过对破骨细胞的抑制和对成骨细胞的增强来促进骨修复，破骨细胞的抑制可能是核因子- $\kappa$ B 受体性活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)受到抑制的结果，但核因子- $\kappa$ B 受体性活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)和骨保护蛋白的量并没有受到药物的影响。然而，最近 Yamashita等<sup>[7]</sup>通过大量的实验后发现：辛伐他汀通过抑制Src和刺激丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶 B 通路来抑制破骨细胞的分化。通过组织学观察，Mundy等<sup>[8]</sup>也在研究中发现：口服辛伐他汀后破骨细胞数量减少，血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 活性降低，这标志着破骨细胞活性的下降。

### 1.3 辛伐他汀对其他因子的影响

另据报道：辛伐他汀不仅能增强碱性磷酸酶的活性和矿化，促进骨唾液蛋白、骨钙蛋白和型胶原的表达，而且也被证明能降低白细胞介素-6、8 的释放，从而发挥其抗炎作用<sup>[9]</sup>。

## 2 辛伐他汀的载体

### 2.1 载体应具备的条件

在体内成功应用辛伐他汀促进骨形成，依赖于其局部的药质量浓度和找到一种合适的给药系统<sup>[10]</sup>。一个合适的载体应具有很好的优点，包括限定和保持分子到靶位，以此方式可以减少负荷剂量，并且提供基质有利于间质细胞的渗入，提供底物有利于细胞生长和分化；载体也应有助于限定新生成骨的形状；最佳的载体还应有良好的降解率，而不抑制骨生长或阻止纤维组织形成。

### 2.2 将不同载体应用于不同的动物模型

大量的研究显示：将不同载体携带的辛伐他汀局部应用于各种不同的动物模型，可产生不同的促骨形成效果。

Wu等<sup>[10]</sup>的研究发现：将载有 1 mg 辛伐他汀的聚乳酸/聚羟基乙酸共聚物(polylactic acid/polyglycolic acid copolymer, PLGA)植入大鼠下颌切牙的拔牙窝，通过促进拔牙处骨形成可有效地保留剩余牙槽嵴的骨量。明胶海绵具有生物相容性和可吸收性，又因其海绵样的特点，易适应缺损处骨的形状<sup>[11]</sup>。Ozeç等<sup>[11]</sup>在 Wista 大鼠的下颌角处制作直径 3 mm 的缺损后，植入载有辛伐他汀的明胶海绵，经过测量：实验组成骨量较对照组提高

240%。Nyan等<sup>[12]</sup>将 0.1 mg 的辛伐他汀混合  $\alpha$ -磷酸三钙( $\alpha$ -tricalcium phosphate,  $\alpha$ -TCP)应用于成年大鼠 5 mm 直径的颅骨缺损处，经分析测得：在 2、4 和 8 周 3 个时间点，可明显较对照组产生更多的骨量，分别为 249%、227%和 266%。在此之前，Nyan等<sup>[13]</sup>还将载有 1 mg 辛伐他汀的硫酸钙与单纯硫酸钙设为对照组，分别应用于大鼠颅骨临界大小的缺损后发现：辛伐他汀硫酸钙组可促进局部骨的再生。

### 2.3 非常规方式应用辛伐他汀

另有学者采用辛伐他汀修饰钛种植体。研究表明：通过它的局部应用，能促进种植体周围骨组织的成骨<sup>[14]</sup>。为了绕开他汀类药物在肝内的蓄积，Gutierrez等<sup>[12]</sup>建立大鼠模型并采用亲水的凡士林经皮肤应用他汀类药物，使较高质量浓度的药物到达骨细胞。结果表明：该方法可明显促进局部骨形成和增加骨松质的骨量。

综上所述，还需进一步的研究来找到一种合适的载体支架，它能通过缓慢地降解逐渐释放出最佳剂量的辛伐他汀，也应能提供良好的骨形成界面。

## 3 辛伐他汀的给药剂量

根据报道，在体内应用辛伐他汀可增加骨松质的骨量，促进骨形成速率和增强骨松质的抗压强度<sup>[15]</sup>。学者们通过不同的给药方式应用于大鼠和兔等不同种类的动物模型，测试辛伐他汀对骨形成的影响。

### 3.1 口服方式

Mundy等<sup>[8]</sup>报道：给予去势(动物生殖腺摘除)大鼠每天 5~10 mg·kg<sup>-1</sup> 辛伐他汀灌胃，连续 35 d，可使骨松质的骨量增加 39%~94%。而后 Maritz等<sup>[16]</sup>用不同剂量的辛伐他汀灌胃去势大鼠，测试辛伐他汀的成骨效果，结果在 12 周后发现：给予大剂量辛伐他汀(每天 20 mg·kg<sup>-1</sup>)可促进骨形成，而给予小剂量辛伐他汀(每天 1 mg·kg<sup>-1</sup>)时，骨形成减少而骨吸收增加。在上述实验的基础上，Skoglund等<sup>[17]</sup>采用小鼠股骨骨折模型，每天在饮食中给予每只小鼠约 120 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量的辛伐他汀，分别持续 8、14 和 21 d，结果发现：14 d 组骨折愈合横断面积较对照组增加了 53%。

考虑到啮齿类动物的代谢速度较人类快 10 倍，Wang等<sup>[18]</sup>认为：给予大鼠每天 10 mg·kg<sup>-1</sup> 的剂量相当于给予人每天 70 mg 的量。因此，对于

大鼠的实验,如果每天给予  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量,就已经高于临床上的常规用量(每天20~40 mg),故大鼠实验所用的剂量调整应用于患者时,有时较人用的标准剂量高。临床上治疗高胆固醇症患者口服辛伐他汀有效剂量应达到每天  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Montagnani等<sup>[15]</sup>曾在临床中应用每天40 mg的辛伐他汀于患高胆固醇血症的绝经后妇女,时间从12周至12个月不等,结果发现:1年后患者腰椎、股骨颈和股骨的骨密度分别增加2.8%、1.0%和0.8%,与对照组有明显差异。

### 3.2 皮下注射或腹腔注射方式

无论是对于人还是实验动物,药物质量浓度都明显影响局部骨的形成效果。如给鼠注射每周  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  辛伐他汀与人通过口服每周  $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  相比较, Lee等<sup>[19]</sup>认为:前者的成骨效果优于后者。Mundy等<sup>[8]</sup>也曾于实验组小鼠颅骨的皮下组织处每天分别注射1、5、10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的辛伐他汀,每日3次持续5 d,21 d时进行组织学观察,结果发现:与对照组相比较,其骨形成宽度明显增加。另有学者采用更大剂量的辛伐他汀皮下注射于不同种类动物模型。Başarir等<sup>[20]</sup>曾采用兔植入体骨整合的动物模型,于皮下注射较大剂量(每天  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )的辛伐他汀,通过力学和组织学数据分析表明:辛伐他汀实验组在骨/植入体表面有更稳定的稳定性和骨适应性,这就说明辛伐他汀有促骨生长的潜能。此外, Ayukawa等<sup>[21]</sup>在30周龄的雌性大鼠双侧胫骨处进行纯钛植入,而后每天腹腔注射0、0.125、1、5或10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的辛伐他汀,30 d后组织学观察发现:5和10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组不仅可以促进骨与纯钛种植体的结合率,而且可以增加种植体周围的骨密度。

但是,也有一些相反的结果。Anbinder等<sup>[22]</sup>报道:无论是口服或皮下注射辛伐他汀,并没有改善大鼠实验组骨缺损修复情况或改变血液中的胆固醇水平,也没有刺激骨形成,尽管液相色谱法/质谱法显示辛伐他汀  $\beta$ -羟基酸在大鼠血清代谢物中表现活跃。

### 3.3 辛伐他汀的不良反应

考虑到大剂量用药的风险,应慎重选择药用剂量。Jadhav等<sup>[1]</sup>认为:过高剂量的全身应用辛伐他汀将增加肝功能衰竭的危险,引起肾脏疾病、横纹肌溶解症和肌痛等不良反应。

辛伐他汀虽具有局部和全身抗炎特性,但该特性在高剂量局部应用时会改变。Thylin等<sup>[23]</sup>发

现:局部应用约  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的辛伐他汀可引起炎症反应。因此,学者们试着通过降低辛伐他汀的剂量来减少炎症的发生。Stein等<sup>[24]</sup>应用不同剂量的辛伐他汀于成年雌性大鼠进行实验后发现:当辛伐他汀的剂量从2.2 mg减少到0.5 mg时,能有效地减少软组织的炎症,促进局部骨的增长。Lee等<sup>[19]</sup>也经实验证明:多次局部应用于大鼠0.5 mg辛伐他汀能刺激骨形成且可减少软组织的肿胀。Seto等<sup>[25]</sup>采用大鼠牙周炎模型,每周2次局部注射辛伐他汀,结果表明:辛伐他汀能抑制牙周病的炎症反应。

## 4 结束语

大量的研究表明:他汀类药物有促骨形成的潜能。虽然较多的资料表明:辛伐他汀可能在临床前和临床领域对骨产生有益效果,但也有一些相反的结果。这可能是由于辛伐他汀的效果受到多种因素的影响,包括给药的途径、接触的持续时间、实验动物模型和生物利用度等。因此,还需要进行进一步的研究以确定最佳的治疗阈值、给药方式和对人类骨再生的有效性。

## 5 参考文献

- [1] Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: New role for old drugs[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(1): 3-18.
- [2] Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, et al. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations[J]. *Osteoporosis Int*, 2006, 17(7): 1033-1042.
- [3] Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, et al. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Endocrinol*, 2008, 196(3): 601-613.
- [4] Takenaka M, Hirade K, Tanabe K, et al. Simvastatin stimulates VEGF release via p44/p42 MAP kinase in vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(1): 198-203.
- [5] Tang QO, Tran GT, Gamie Z, et al. Statins: Under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(10): 1435-1463.
- [6] Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, et al. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107(3): 336-342.

[7] Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, et al. Simvastatin inhibits osteoclast differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 and RANKL through regulating MAPK, AKT and Src signaling[J]. Regul Pept, 2010, 162(1/2/3) : 99-108.

[8] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins[J]. Science, 1999, 286(5446) :1946-1949.

[9] Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, et al. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells [J]. J Dent Res, 2006, 85(6) 520-523.

[10] Wu Z, Liu C, Zang G, et al. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008, 37(2) :170-176.

[11] Ozeç I, Kiliç E, Gümüş C, et al. Effect of local simvastatin application on mandibular defects[J]. J Craniofac Surg, 2007, 18(3) :546-550.

[12] Nyan M, Sato D, Kihara H, et al. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration[J]. Clin Oral Implants Res, 2009, 20(3) 280-287.

[13] Nyan M, Sato D, Oda M, et al. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect[J]. J Pharmacol Sci, 2007, 104(4) 384-386.

[14] Yoshinari M, Hayakawa T, Matsuzaka K, et al. Oxygen plasma surface modification enhances immobilization of simvastatin acid[J]. Biomed Res, 2006, 27(1) 29-36.

[15] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women : A 1-year longitudinal study[J]. Bone, 2003, 32(4) :427-433.

[16] Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(10) :1636-1641.

[17] Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(11) 2004-2008.

[18] Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat [J]. Osteoporos Int, 2007, 18(12) :1641-1650.

[19] Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, et al. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation *in vivo*[J]. Biomaterials, 2008, 29(12) :1940-1949.

[20] Başarir K, Erdemli B, Can A, et al. Osseointegration in arthroplasty : Can simvastatin promote bone response to implants[J]. Int Orthop, 2009, 33(3) :855-859.

[21] Ayukawa Y, Ogino Y, Moriyama Y, et al. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae[J]. J Oral Rehabil, 2010, 37(2) :123-130.

[22] Anbinder AL, Junqueira JC, Mancini MN, et al. Influence of simvastatin on bone regeneration of tibial defects and blood cholesterol level in rats[J]. Braz Dent J, 2006, 17(4) :267-273.

[23] Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone[J]. J Periodontol, 2002, 73(10) :1141-1148.

[24] Stein D, Lee Y, Schmid MJ, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation[J]. J Periodontol, 2005, 76(11) :1861-1870.

[25] Seto H, Ohba H, Tokunaga K, et al. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats[J]. J Periodontol Res, 2008, 43(3) 261-267.

(本文编辑 王晴)

(上接第334页)

[13] 谭建国, 周丽晶, 冯敏, 等. 牙颈部非龋性硬化牙本质粘接的超微形态研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(3) 230-232.

[14] 尹东青, 徐凌, 朱晓明. 髓室核固位体的烤瓷冠修复磨牙牙体缺损的临床观察[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(5) 540-541.

[15] Hooshmand T, van Noort R, Keshvad A. Bond durability of the resin-bonded and silane treated ceramic surface [J]. Dent Mater, 2002, 18(2) :179-188.

[16] Santos GC Jr, Santos MJ, Rizkalla AS. Adhesive cementation of etchable ceramic esthetic restorations[J]. J Can Dent Assoc, 2009, 75(5) 379-384.

[17] 徐成文. 髓室固位的嵌体冠修复磨牙残冠[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2004, 5(3) :156-157.

[18] 陈刚, 孙莲芬, 兔忠平, 等. 高嵌体冠修复低殆位后牙的临床应用[J]. 实用口腔医学杂志, 2005, 21(4) 553.

[19] Zarone F, Sorrentino R, Apicella D, et al. Evaluation of the biomechanical behavior of maxillary central incisors restored by means of endocrowns compared to a natural tooth : A 3D static linear finite elements analysis[J]. Dent Mater, 2006, 22(11) :1035-1044.

[20] Heydecke G, Butz F, Strub JR. Fracture strength and survival rate of endodontically treated maxillary incisors with approximal cavities after restoration with different post and core systems : An *in-vitro* study[J]. J Dent, 2001, 29(6) :427-433.

(本文编辑 王晴)