

· 综述 ·

甲状旁腺素和甲状旁腺素相关肽在皮肤病中的研究进展

卜晓琳^{1,2}, 毕新岭², 徐晓光², 高志祥², 李慧², 顾军² (1. 上海市浦东新区公利医院皮肤科, 上海 200135; 2. 第二军医大学附属长海医院皮肤科, 上海 200433)

[摘要] 甲状旁腺素(PTH)和甲状旁腺素相关肽(PTHrP)是一类多肽类激素,它们具有相似的基因结构、相同的膜受体,在人体钙、磷代谢过程中起着重要的调节作用。PTH和PTHrP及其受体除表达于肿瘤组织外,在皮肤、毛囊等正常组织也有表达。它们对表皮增殖分化、毛发生长的生理作用等方面,有望成为银屑病等常见皮肤病的治疗新靶点。

[关键词] 甲状旁腺素; 甲状旁腺素相关肽; 皮肤病

[中图分类号] R977.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)06-0405-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.002

The research progress of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in skin disease

BU Xiaolin^{1,2}, BI Xinling², XU Xiaoguang², GAO Zhixiang², LI Hui², GU Jun² (1. Department of Dermatology, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China; 2. Department of Dermatology, Changhai Hospital affiliated to Secend Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptides are polypeptide hormones. They have similar gene structure and same membrane receptor. They play great roles in regulating the calcium and phosphorus metabolism *in vivo*. PTH/PTHrP and their receptors are expressed in tissues of tumor, skin, hair follicle and other normal tissues. Because of their physiological action on the proliferation and differentiation of epidermis and hair growth, they may be a potential therapeutic target for some skin diseases including psoriasis.

[Key words] parathyroid hormone; parathyroid hormone-related peptide; skin disease

银屑病是皮肤科常见的、易复发的慢性炎症性疾病。寻常型银屑病以外用药治疗为主。糖皮质激素是银屑病治疗中最常用的外用药物之一,其短期疗效肯定,但长期外用有可能导致皮肤萎缩、毛细血管扩张、痤疮、多毛及色素沉着等并发症,有时甚至可使病情加剧或产生反跳作用。维生素D₃衍生物对寻常型稳定期或斑块状银屑病的治疗有效,且无糖皮质激素的副作用^[1,2]。但是随着其广泛应用,耐药性也逐渐显现出来^[3],因此有必要寻找一种新药作为维生素D₃衍生物的替代品。甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)和甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)对人表皮的增殖分化、毛囊发育及毛发生长均有重要作用。因此,有望成为治疗银屑病等皮肤病的新型药物治疗靶点。

1 PTH的结构与生物学功能

PTH是由84个氨基酸组成的,通过刺激其靶组织发挥正常生理作用,作用机制非常复杂,主要通过自分泌和旁分泌的形式对靶细胞起到调控作用。有研究显示,PTH的活化是通过由腺苷酸环化酶(cAMP)^[4]和蛋白激酶A(PKA)组成的途径以及由磷脂酶C、二酰甘油和蛋白激酶C^[5](PKC)组成的途径发挥作用。具体表现为PTH激活cAMP,刺激肾源性cAMP形成,调节骨和肾的钙、磷代谢,促进骨基质再吸收释放出钙盐,抑制骨合成,使钙由骨进入血液。PTH通常有升高血钙、降低血磷和酸化血液等方面的作用。机体通过肾排出过多的钙,血钙浓度降低时可引起甲状旁腺合成和释放PTH,PTH作用于其受体,又使血钙浓度恢复正常。所以在正常人体内,PTH对维持血钙平衡起重要作用。PTH除调节钙、磷代谢外,还起到刺激骨质吸收、调节肾小管钙的重吸收、促进骨化三醇的合成以及磷酸盐从尿液中的排泄作用。

[基金项目] 浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划(PWRq2013-02)。

[作者简介] 卜晓琳,博士研究生, E-mail: xiaolinbu@yeah.net。

[通讯作者] 顾军, Tel: (021) 31162482, E-mail: gujun79@163.com。

PTH 最早是由 Sliye 于 1923 年发现的。直到 1987 年,人们才开始认识到 PTHrP 是一种由肿瘤产生的可激活 PTH 受体并导致高血钙综合征的多肽^[6]。PTHrP 是导致肿瘤患者伴发高血钙综合征的主要因素,它可通过促进骨和肾小管对钙的再吸收,引起高血钙综合征^[7,8]。在实体性肿瘤伴高血钙综合征的患者中,至少 80% 的患者伴有 PTHrP 的升高。给予移植了人类肿瘤的动物模型注射抗 PTHrP 抗体,结果使高血钙现象得到逆转。这些现象均提示 PTHrP 就是引起高血钙综合征的主要因素^[9]。PTHrP 是由 141 个氨基酸组成的多肽。PTHrP 与 PTH 在遗传序列和基因结构方面很相似,PTHrP N-端的 13 个氨基酸中有 8 个与 PTH 一致,它与 PTH 有相同的受体。PTH 的生物活性主要集中在 N 端,其 N 端的 1~34 个氨基酸肽链在体外保存有完整的、几乎全部的 PTH 生物学活性。也就是说,PTH 发挥生物学活性不需要完整的分子,其 N 端的 1~34 个氨基酸就可完成。重组人甲状旁腺素(1~34) [recombinant human parathyroid hormone (1~34), hPTH(1~34)] 是人工合成的多肽,分子结构是 PTH N 端的 1~34 个氨基酸,其在体内、外保持有完整的、几乎全部的 PTH 生物学活性。1988 年,Margin 等证实,人 PTHrP 基因是位于 12 号染色体短臂 12p12.1-11.2 的单拷贝基因,与位于 11 号染色体的 PTH 基因位置相同。由于 11 号和 12 号染色体短臂来源于进化过程中的基因重组,所以 PTH 和 PTHrP 的 N 端具有同源性。因此可以说,PTHrP 是甲状旁腺素家族的另一个成员。

虽然 PTH 与 PTHrP 有许多相似之处,但也存在不同点:141 个氨基酸的 PTHrP 和 PTH 的前 13 个氨基酸有 70% 的同源性,但后面的主要结构完全不同。虽然它们在生化方面很相近,但两者的临床表现不同。原发性甲状旁腺功能亢进的临床表现较轻、病程慢。与肿瘤伴发的高血钙综合征临床表现重、预后差,患者平均生存时间只有 6 周。PTH 只有甲状旁腺分泌;而 PTHrP 在很多组织,如上皮细胞、间质组织、内分泌腺和中枢神经系统等都有表达。

2 PTH 和 PTHrP 的表达及其与受体结合

自从 1992 年人们开始克隆出 PTH 和 PTHrP 受体,此后的研究逐步证实人体的众多正常组织、肿瘤细胞都能表达 PTHrP^[10-13]。Urena 等^[14]发现,PTH 和 PTHrP 受体的 mRNA 广泛表达于很多组织中,而不仅仅是那些经典的 PTH 靶器官。除了由与恶性高血钙相关的肿瘤产生 PTHrP 外,它们也表达在各种正常组织和肿瘤组织中,包括皮肤和毛囊组织。

表皮是产生 PTHrP 的重要器官,表皮基底的干细胞没有 PTH 和 PTHrP 受体,但过度增殖的细胞开始表达 PTH 和 PTHrP 受体^[15]。正常的角质形成细胞在它们离开基底层上升后产生 PTH,并停止细胞分裂周期。与一般的甲状旁腺素受体 1 (parathyroid hormone receptor 1, PTHR1) 不同的是,过度增殖细胞上的 PTH 和 PTHrP 受体不能活化 cAMP。对 cAMP 的刺激作用是 PTHrP 主要控制角质形成细胞的增殖和分化的关键。虽然角质形成细胞的 PTH 和 PTHrP 受体不能激活 cAMP,但是真皮成纤维细胞的 PTHR1 可以激活 cAMP。

当 PTHrP 从上层角质形成细胞生成后,会到达真皮成纤维细胞,它进一步刺激 cAMP,在此过程中产生 Jagged-1 (皮肤大多数表达 Notch 配体)^[16,17]。如果这个 Jagged-1 与新生儿产生的可溶解的 Jagged-1 相同的话,那么它就可能是驱动角质形成细胞分化的 Notch 受体的一种旁分泌刺激物^[18]。最后,刺激真皮成纤维细胞的 PTHrP 可能产生另一种旁分泌因子,它诱导基底层的角质形成细胞产生角质,形成细胞特异性 Jagged-1。Jagged-1 反过来诱导角质形成细胞的分化。因此,根据经表皮 Ca^{2+} 梯度形成了正常的表皮结构。正常表皮的更新是由基底层角质形成细胞的不断增殖、细胞脱离基底膜并最终形成角质层来完成的。

3 PTH 和 PTHrP 对皮肤细胞的作用机制

PTHrP 的生物学活性是在人角质形成细胞的培养基中第一次被证实的。研究证明,PTH(1~34) 和 PTHrP(1~34) 是表皮细胞增殖的有效抑制物^[19],而 PTH(7~34) 是 PTH 和 PTHrP 受体的拮抗剂,其可逆转 PTH(1~34) 的抑制增殖作用,同时刺激培养的角质形成细胞增殖^[20]。皮肤成纤维细胞存在经典的 PTH 和 PTHrP 受体以及 PTH 和 PTHrP 的靶细胞,但角质形成细胞没有 PTH 和 PTHrP 受体。银屑病患者的角质形成细胞不产生 PTHrP,只有一个毁坏的、增殖-限制终末分化操纵 Notch-Notch 结构。鉴于 PTH 的上述特性,可以将刺激 cAMP 的 PTH 用于治疗那些丧失 PTHrP 的疾病,它可以通过刺激真皮成纤维细胞,恢复角质形成细胞的活性,建立表皮的正常结构。真皮成纤维细胞拥有常规的与 cAMP 连接的 PTHR1,直接或间接地恢复覆盖在其上的基底层角质形成细胞的 Notch-Notch 配体终末操纵结构,最终恢复表皮的正常结构^[21]。

Kaiser 等研究 PTHrP 拮抗剂对角质形成细胞的影响,将 PTHrP 拮抗剂作用于表皮细胞,结果发现细胞角蛋白产生减少,细胞的转谷氨酰胺酶和外皮

蛋白表达减少。这些数据显示,当 PTHrP 的产生被封闭后,细胞增殖加快^[22]。在正常细胞和基因敲除动物实验上,PTHrP 对皮肤、软骨、乳腺等细胞生长和分化发挥调节作用。研究表明,PTHrP 在正常人黑色素细胞中亦有低水平表达,当细胞由正常转变为恶性时,PTHrP 表达也随之逐渐增高。

1992 年 Juhlin 等^[23]利用免疫组化法研究人皮肤中 PTHrP 的表达。结果显示,正常人和一些皮肤病患者表皮颗粒层有 PTH(34~68) 表达,而银屑病患者皮损中则不表达 PTHrP。在经倍他米松或维生素 D₃ 衍生物治疗 1~2 周后,银屑病患者皮损表皮颗粒层的上部开始恢复有 PTHrP 的表达。此实验证实,PTHrP 有抑制表皮角质形成细胞增殖的作用。这一研究为日后利用 PTH 治疗银屑病的可能性打开了思路。Whitfield 等^[24]研究显示,hPTH(1~84) 和 hPTH(1~34) 可以活化角质形成细胞的膜相关 PKC,但不能激活 cAMP。由此表明,皮肤存在特殊的 PTH 受体,它与 PKC 的激活装置配对,而不是 cAMP。提示正常皮肤和皮肤肿瘤的角质形成细胞对它们产生和分泌的 PTHrP 存在应答。

4 PTH 和 PTHrP 的相关产品及临床应用

现已能体外合成 PTHrP,PTHrP 除了可以用于治疗甲状旁腺功能减退症之外,国外还将其应用于骨科领域,主要治疗骨质疏松症。PTH 在外科领域的临床应用正处于新兴阶段,它的临床实验与应用虽然只有几年的时间,但已迅速发展并得到重视。

目前有 4 种已经上市或者正在进行临床试验的 PTH 相关产品。一种是全长由 84 个氨基酸组成的 PTH,名为 Preos,由 NPS 制药公司生产(UT,USA),已经完成 III 期临床试验。另一种是由 Lilly 公司生产的 rhPTH(1~34),已上市并命名为 Forteo(特立帕肽)。2002 年由美国 FDA 批准用于治疗男性和绝经后妇女的具有高度骨折风险的骨质疏松症。另外,长期应用糖皮质激素可增加患者骨折的风险,对此类情况用特立帕肽同样可起到预防性治疗的作用,它可增加骨密度,并减少椎骨骨折的风险^[25]。另外两种是潜在的雌激素 Ostabolin 家族肽: Ostabolin [hPTH-(1~34)NH₂] 和 Ostabolin-C [(Leu27)环丙烷 Glu-Lys26hPTH(1~31)NH₂]。目前 Ostabolin-C 已经由 Zelo 公司(Ottawa,Canada)研发,这是一种可以刺激骨形成的皮下注射和口服药物,主要用于治疗骨质疏松症。还有一种 PTH 类似物已经由 Uni-gene 实验室(NJ,USA)利用 DNA 重组技术生产并制成胶囊用于口服。此药物比 hPTH(1~34) Uni-gene 胶囊入血的能力高出 10 倍左右。体内自身合

成的 PTH 主要通过其靶器官调节钙、磷的代谢。作为新兴药物,其主要用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症和促进骨折愈合等方面。Horwitz 等^[26]选取了 105 例绝经后骨密度降低及患骨质疏松症的妇女,对她们进行了 3 个月的随机、前瞻性研究。这些患者被随机分为 3 组,每组 35 例,分别皮下注射 PTHrP(1~36) 400 μg/d、PTHrP(136) 600 μg/d 和 PTH(1~34) 20 μg/d。结果显示,注射 PTH(1~34) 后骨质吸收能力增强了 92% (P<0.005),PTHrP(1~36) 增强 30% (P<0.05)。注射 PTH(1~34) 后,骨形成能力增强了 171% (P<0.0005),PTHrP(1~36) 分别增强了 46% 和 87%。实验证明,PTHrP(1~36) 和 PTH(1~34) 都可以增强腰椎的骨密度,PTH(1~34) 比 PTHrP(1~36) 引起的骨转化效果更显著。虽然 PTH 目前已知的只是治疗骨质疏松的药物,但人们慢慢开始认识到它在其他方面的作用。鉴于 PTH 有抑制表皮角质形成细胞增殖的作用,因此可将其应用于全新的领域,即皮肤科疾病的治疗。

5 PTH 和 PTHrP 在皮肤科的应用前景

PTHrP 既往的给药途径总是经静脉或经鼻给药。不同于身体其他器官,皮肤结构的特点是在体外直接给予有针对性治疗的药物。由于 PTHrP 是一种活性肽,阻碍了其作为外用药物治疗银屑病的发展。2003 年,Holick 等^[27]率先将 hPTH(1~34) 加入到经表皮可吸收的药膏 Novasome A 中。选择那些至少一次正规治疗无效的慢性斑块型银屑病患者,将药膏外用于患者皮损处,每天 2 次,持续治疗 2 个月。病理结果显示,以 PTH(1~34) 治疗后患者表皮结构恢复正常。临床观察亦证实 PTH(1~34) 可显著改善顽固性银屑病患者的皮损状况。

PTH(7~34) 是 PTH(1~34) 的拮抗剂,它可以完全抑制 PTHrP 的生物学作用。PTH(7~34) 除了可抑制角质形成细胞增殖、促进细胞分化外,还有一种特殊的生理作用,那就是促进毛发生长。Holick 等将 PTH(7~34) 加入脂质体介质中,外涂于裸鼠背部皮肤上。结果显示,PTH(7~34) 治疗组鼠的毛发长度增长了 216%,可见毛的数量增加了 40%。另外观察到,每天局部外用 10 μg PTH(7~34) 持续 1 周,表皮显著增殖。治疗组的³H 结合到表皮的量增加 37% (P<0.05),表皮角质形成细胞核被 BrdU 染色的量增加 107% (P<0.01),表皮厚度增加了 25%。实验证明,这种局部外用的肽制剂可有效刺激毛发的生长。因此,国外有人尝试利用 PTH(7~34) 治疗化疗引起的脱发^[28]。

综上所述,目前所知的 PTH 在皮肤方面的应用前景主要集中在治疗以角质形成细胞过度增殖为特征的皮肤病和脱发等。期望有关研究可以继续深入,让这些新兴药物可以更好地为人类服务。

【参考文献】

- [1] Oquendo M , Abramovits W , Morrell P. Topical vitamin D analogs available to treat psoriasis [J]. *Skin Med* , 2012 , 10(6) : 356-360.
- [2] Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future [J]. *Am J Clin Dermatol* 2013 , 14(3) : 195-213.
- [3] Holick MF. Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues in the treatment of psoriasis [J]. *Retinoids* , 1998 , 14: 12-17.
- [4] Cupp ME , Nayak SK , Adem AS , *et al.* Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2013 , 345(3) : 404-418.
- [5] Whitfield JF , Isaacs RJ , Chakravarthy B , *et al.* Stimulation of protein kinase C activity in cells expressing human parathyroid hormone receptors by C- and N-terminally truncated fragments of parathyroid hormone 1-34 [J]. *J Bone Miner Res* , 2001 , 16(3) : 441-447.
- [6] Strewler GJ , Nissenson RA. Hypercalcemia in malignancy [J]. *West J Med* , 1990 , 153(6) : 635-640.
- [7] Wysolmerski JJ , Broadus AE. Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone-related protein [J]. *Annu Rev Med* , 1994 , 45: 189-200.
- [8] Strewler GJ. The parathyroid hormone-related protein [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am* , 2000 , 29(3) : 629-645.
- [9] Milanese A , Yu R , Wolin EM. Humoral hypercalcemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide-secreting neuroendocrine tumors: report of six cases [J]. *Pancreatol* , 2013 , 13(3) : 324-326.
- [10] Nilubol N , Weisbrod AB , Weinstein LS *et al.* Utility of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism undergoing initial parathyroidectomy [J]. *World J Surg* , 2013 , 37(8) : 1966-1972.
- [11] Hiremath M , Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein specifies the mammary mesenchyme and regulates embryonic mammary development [J]. *J Mamm Gland Biol Neopl* 2013 , 18(2) : 171-177.
- [12] Jia T , Qureshi AR , Brandenburg V *et al.* Determinants of fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone variability in dialysis patients [J]. *Am J Nephrol* , 2013 , 37(5) : 462-471.
- [13] Metzger M , Houillier P , Gauci C , *et al.* Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 , 98(7) : 2922-2928.
- [14] Ureña P. The PTH/PTHrP receptor: biological implications [J]. *Nefrologia* 2003 , 23(Suppl 2) : 12-17.
- [15] Errazahi A , Bouizar Z , Lieberherr M , *et al.* Functional type I PTH/PTHrP receptor in freshly isolated newborn rat keratinocytes: identification by RT-PCR and immunohistochemistry [J]. *J Bone Miner Res* , 2003 , 18(4) : 737-750.
- [16] Calvi LM , Adams GB , Weibrecht KW *et al.* Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche [J]. *Nature* , 2003 , 425(6960) : 841-846.
- [17] Weber JM , Adams GB , Guaman ML , *et al.* Parathyroid treatment improves survival after bone marrow transplantation and increases osteoblastic expression of the Notch ligand Jagged 1 [J]. *J Bone Miner Res* 2004 , 19: S407.
- [18] Aho S. Soluble form of Jagged1: unique product of epithelial keratinocytes and a regulator of keratinocyte differentiation [J]. *J Cell Biochem* , 2004 , 92(6) : 1271-1281.
- [19] Holick MF , Nussbaum S , Persons KS. PTH-like humoral hypercalcemia factor (HhF) of malignancy may be an epidermal differentiation factor: synthetic hHHF(1-34) NH₂ inhibits proliferation and induces terminal differentiation of cultured human keratinocytes [J]. *J Bone Miner Res* , 1988 , 3: S214.
- [20] Hanafin NM , Chen TC , Heinrich G *et al.* Cultured human fibroblasts and not cultured human keratinocytes express a PTH/PTHrP receptor mRNA [J]. *J Invest Dermatol* , 1995 , 105(1) : 133-137.
- [21] Whitfield JF. Taming psoriatic keratinocytes—PTHs' uses go up another notch [J]. *J Cell Biochem* 2004 , 93(2) : 251-256.
- [22] Kaiser SM , Sebag M , Rhim JS *et al.* Antisense-mediated inhibition of parathyroid hormone-related peptide production in a keratinocyte cell line impedes differentiation [J]. *Mol Endocrinol* , 1994 , 8(2) : 139-147.
- [23] Juhlin L , Hagforsen E , Juhlin C. Parathyroid hormone related protein is localized in the granular layer of normal skin and in the dermal infiltrates of mycosis fungoides but is absent in psoriatic lesions [J]. *Acta Derm Venereol* , 1992 , 72(2) : 81-83.
- [24] Whitfield JF , Chakravarthy BR , Durkin JP , *et al.* Parathyroid hormone stimulates protein kinase C but not adenylate cyclase in mouse epidermal keratinocytes [J]. *J Cell Physiol* , 1992 , 150(2) : 299-303.
- [25] Dore RK. Long-term safety , efficacy , and patient acceptability of teriparatide in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Patient Prefer Adher* , 2013 , 7: 435-446.
- [26] Horwitz MJ , Augustine M , Kahn L *et al.* A comparison of parathyroid hormone-related protein (1-36) and parathyroid hormone (1-34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the PrOP study [J]. *J Bone Miner Res* , 2013 , 28(11) : 2266-2276.
- [27] Holick MF , Chimeh FN , Ray S. Topical PTH (1-34) is a novel , safe and effective treatment for psoriasis: a randomized self-controlled trial and an open trial [J]. *Br J Dermatol* , 2003 , 149(2) : 370-376.
- [28] Peters EM , Foitzik K , Paus R *et al.* A new strategy for modulating chemotherapy-induced alopecia , using PTH/PTHrP receptor agonist and antagonist [J]. *J Invest Dermatol* , 2001 , 117(2) : 173-178.

【收稿日期】 2013-06-13 【修回日期】 2013-12-02
【本文编辑】 李睿旻