

治疗骨质疏松症的药物及其机理研究进展

赵廷虎¹, 夏群²

[摘要] 骨质疏松症的治疗药物种类繁多, 作用特点也各不相同。本文综述钙和维生素 D、雌激素替代疗法、选择性雌激素受体调节剂、降钙素(caicitonin, CT)和二膦酸盐、甲状旁腺素和氟化物等治疗骨质疏松药物的最新进展及其作用机理。

[关键词] 骨质疏松症; 药物; 综述

Advance in Medicinal Treatment for Osteoporosis (review) ZHAO Ting-hu, XIA Qun. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: There is a lot of drug to cure the osteoporosis. The drug effect feature is different, and clinic choice and application is complicated, too. This paper will review the advancement of drugs and their mechanism for treating osteoporosis, including calcium and vitamin D, estrogen, selective estrogen receptor modulators, calcitonin, bisphosphonates, parathormone and fluoride etc.

Key words: osteoporosis; drug; review

[中图分类号] R681 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)11-1042-03

[本文著录格式] 赵廷虎, 夏群. 治疗骨质疏松症的药物及其机理研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(11): 1042-1044.

骨质疏松症是以骨量减少, 骨的微观结构退化为特征, 致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。随着社会老龄化进程, 骨质疏松症的发病率逐年升高。目前, 国际上通用的治疗骨质疏松药物有钙制剂、二膦酸盐、降钙素、活性维生素 D 及雌激素等, 治疗目的都是增加骨量, 增大骨强度, 预防骨折。

1 钙和维生素 D

2001 年, 北美绝经学会理事会认为, 足量钙和维生素 D 的摄入能预防骨量丢失和减少骨折的发生, 虽然其作用较双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂等为弱, 但它是抗骨吸收药中的基本组成部分^[1]。任何一种抗骨质疏松药物应用时, 都要同时摄入推荐量的钙和维生素 D 作为基础药。但单纯补钙和维生素 D 对已确诊的骨质疏松症的治疗是不够的。骨质疏松症的发病原因是体内激素调节紊乱导致内分泌代谢异常, 使骨骼对钙的摄取、吸收和利用能力下降, 以致出现骨骼的病变。骨质疏松症的治疗应强调有效提高骨骼对钙的摄取、利用能力, 仅通过单纯补钙无法纠正骨骼对钙的利用障碍。钙剂和维生素 D 只是作为一种与不同的促骨形成药物或抗骨吸收药物合用的基础治疗^[2]。维生素 D 有蓄积作用, 长期服用可导致高血钙症及高尿钙症, 需定期测量血钙以及时调节药量。

2 雌激素替代疗法

雌激素替代疗法(ERT)是指给绝经后妇女补充适量雌激素, 以缓解雌激素缺乏造成的绝经后症状的一种疗法。雌激素与孕激素合用称为激素替代疗法(HRT), 加用孕激素的目的是为防止子宫内膜增生。ERT 和 HRT 是目前已知疗效最为确切的抗骨吸收疗法。雌激素及雌激素类似物刺激成骨细胞的增殖和胶原合成, 抑制成骨细胞分泌骨吸收刺激因子, 从而降低骨转换, 抑制骨吸收。并可促进活性维生素 D₃ 生成; 降低破骨细胞对甲状旁腺素(PTH)的敏感性, 减少骨吸收; 促进降钙素的合成^[3]。Lindsay 等的研究显示, 雌激素可防止 80%~90% 的绝经后妇女的骨丢失, 保持骨量, 预防骨质疏松^[4]。然而随着应用病例的增多, HRT 的副作用逐渐暴露, 其使乳腺癌的发病率提高了 26%, 使脑卒中和心脏病的发病率提高了 40%

和 29%, 并使下肢和肺部发生血管栓塞的概率增加了 1 倍^[5]。因此, 2003 年欧洲与国际绝经学会、北美妇科学会提出, 不主张将 ERT 作为绝经后妇女防治骨质疏松症的首选药物。

3 选择性雌激素受体调节剂

长期应用雌激素的安全性、可耐受性等问题引起广泛重视。选择性雌激素受体调节剂(SERM)对骨有类似雌激素作用的观点, 引起关注。SERM 在保留雌激素治疗作用的同时, 去除其治疗中的副反应, 是近年来骨质疏松防治研究的一个可喜进展。SERM 保留了雌激素对骨骼的保护作用, 减少了对乳腺和子宫内膜的有害影响。他莫昔芬应用于乳腺癌的治疗已有近 30 年的历史, 后来发现它并非纯粹的雌激素拮抗药, 还具有维持绝经后妇女及卵巢切除大鼠骨量的作用。一项研究显示, SERM 可使腰椎和股骨颈的骨密度增加 2%~3%, 使腰椎骨折率减少 30%~50%, 同时可降低乳腺癌的发病率。雷洛昔芬(RLX)与 ERT 对骨骼和心血管系统的作用十分相似, 但可完全拮抗 ERT 对子宫内膜的刺激^[6], 并能降低绝经后妇女患浸润性乳腺癌的相对风险, 雷洛昔芬作为一种选择性雌激素受体(ER)调节剂, 在不同的组织中具有激活和拮抗 ERT 的双重作用, 由于其使骨质疏松症的治疗更有选择性, 目前被认为是治疗骨质疏松症的理想药物。

WAY140424 为新一代 SERM, 是和 ER 有高度亲和性的一种配体, 在有效保持骨密度(BMD)、降低血清总胆固醇含量的同时, 不会出现潮热症状^[7]。其发挥相同效应的剂量为雷洛昔芬的 1/3, 不会使子宫内膜增厚、子宫肌肥大。此药目前还在进行临床价值评估。DT56a^[8]是一种从大豆中提取的植物型 SERM 样物质, 其作用途径可能也通过受体介导。口服 DT56a 可减轻绝经后妇女的心血管症状, 增加 BMD, 而对性激素、促甲状腺素刺激激素水平和子宫内膜的厚度没有影响。

4 降钙素和二膦酸盐

降钙素(CT)是强有力的骨吸收拮抗剂, 对骨质疏松性骨痛有很好的止痛效果, 其作用机制是抑制疼痛介质的合成释放, 阻滞其受体, 增加内啡肽释放及对下丘脑有直接作用; 减少骨丢失, 有效增加骨钙含量^[9-10]。目前能够人工合成的有 4 种, 即鲑鱼降钙素(sCT)、鳗鱼降钙素(eCT)、人降钙素(hCT)和猪降钙素(pCT), 前两种更为常用。降钙素注射剂和鼻喷剂是迄今与阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和雷洛昔芬被美国食品及药物管理局(FDA)批准的 4 种抗骨吸收治疗骨质疏松症药物之一。密

作者单位: 1. 天津中医药大学研究生部, 天津市 300193; 2. 天津医院脊柱外科, 天津市 300211。作者简介: 赵廷虎(1981-), 男, 安徽阜阳市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 脊柱脊髓损伤的基础与临床。

钙息是 32 肽组成的鲑鱼降钙素,作用较人降钙素强 20 倍,抑制破骨细胞的活性较天然降钙素强 50 倍,不良反应有食欲减退、恶心、呕吐等。益钙宁可迅速改善自发性疼痛及运动疼痛,不良反应主要有潮热和轻度恶心,多数用药后 1~2 周自行消失。由于单独使用降钙素可引起低血钙及继发性甲状旁腺功能亢进,因此通常将降钙素与钙剂联合应用。马慧萍等认为,降钙素治疗作用不持久,长期使用可发生“逃逸现象”,因此短期应用疗效好,而长期效果和预防价值则不确定^[11]。

二膦酸盐(BP)是一类与含钙晶体有高度亲和力的人工化合物。二膦酸盐对破骨细胞的作用可归纳为:抑制破骨细胞前体细胞的分化、募集和破骨细胞形成;二膦酸盐被破骨细胞吞噬后,可致破骨细胞凋亡;附着于骨表面,影响破骨细胞活性;干扰破骨细胞从基质接受骨吸收信号^[12]。二膦酸盐通过成骨细胞介导抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收。二膦酸盐 20 世纪 70 年代初开始用于骨质疏松的治疗,目前,依替膦酸二钠、帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠 3 种药物已获准列入美国或欧洲药典。该类药物对骨代谢的近、中期效果已明确,但远期对骨折发生率的影响尚不确定。依替膦酸二钠是第一个上市的二膦酸盐药物,1977 年首次上市,美国药典收载;帕米膦酸二钠于 1999 年被 FDA 准用于治疗恶性肿瘤高钙血症及多发性骨髓瘤,本品抑制骨吸收作用比氯屈膦酸二钠强 10 倍,比依替膦酸二钠强 10 倍,但易发生肠胃反应,可能限制其应用^[13];阿仑膦酸钠 1993 年首次上市,其抑制骨吸收作用比帕米膦酸二钠强 10 倍,可有效地治疗骨质疏松症,不良反应发生率极低,可被很好地耐受。新一代二膦酸盐类药物伊班膦酸钠与佐来膦酸钠具有显著优于阿仑膦酸钠的临床疗效,其给药间隔时间更长,其三期临床试验正在进行。

5 甲状旁腺素和氟化物

长期以来,人们花费大量的精力来研究抗骨吸收药物。然而骨吸收一旦被抑制或减弱,则骨重建的机会就被减少了,这是因为骨重建中新骨形成的位置正是骨质被吸收的位置,骨吸收部位的减少也就意味着骨形成部位的减少,从长远看,这样的结果会使骨的质量下降,依然增加骨折的危险性。为此,人们提出提高骨形成的思路。研究表明,PTH 既能刺激骨质重吸收,又具有促进成骨细胞增殖与分化的功能。持续性 PTH 刺激引起骨质重吸收增强,而如果间歇性给药,使 PTH 血药浓度间隔一定时间达到一次峰值,则可使骨形成显著增加,导致骨密度升高。目前,人工合成的甲状旁腺素 1-34^[14]是甲状旁腺素类似物,为现今临床推荐使用的惟一有效骨形成刺激剂,2002 年美国 FDA 已批准用于临床。

1961 年,氟化钠开始用于 I 型骨质疏松症的治疗。30 多年的临床观察证实,氟化物能增加骨小梁骨量,但长期过量摄入可导致氟中毒。氟化物对骨的影响是直接刺激成骨细胞增殖,促进正骨平衡。氟通过血液循环到达骨组织后便沉着于新形成的骨组织,取代羟磷灰石而形成氟磷灰石,氟磷灰石不易被破骨细胞溶解吸收。氟化物是骨形成的有效刺激剂,可显著增加骨密度,使骨质疏松患者的骨密度恢复到正常水平。氟对成骨的影响还取决于成骨过程中钙的供应。在氟化物治疗骨质疏松症过程中,在严格动态把握氟的治疗剂量的同时,对血钙进行监测,及时补充大剂量的钙剂对确保氟的治疗作用十分重要。近年开发的单氟膦酸钠和单氟磷酸谷氨酰胺可被胃很好耐受,与钙盐配伍适用于长期治疗,其咀嚼片商品名为“特乐定”。氟化物可刺激骨形成,但氟化物能否降低椎骨骨折的发生率尚存争议,如马静波认为应用氟化物不能减少骨折发生率,故多不单独使用,临床应用也受限^[14]。另有报道指出,氟化物促进新骨形成的同时可造成继发性钙缺乏,导致骨软化和骨质疏松变脆,而致外周压力性骨折增多。氟主要经肾脏排泄,肾

功能不全者应严格限制氟的摄入。中国大部分地区不属于低氟区,一般不缺氟,大量摄入氟可引起疾病,故须慎用。

6 他汀类药物

他汀类药物(statins)原为降胆固醇药物,是胆固醇合成过程中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的抑制剂。1988 年发现辛伐他汀对骨质疏松有治疗作用。此后研究表明,辛伐他汀可刺激骨形态发生蛋白基因表达和蛋白质分泌,并提高成骨细胞碱性磷酸酶的活性。临床回顾性研究显示,他汀类药物对原发性和继发性骨质疏松症患者的骨密度均有提高效果,并可明显降低骨折的危险。Pasco 等认为,对伴有高胆固醇血症患者可给予他汀类药物,在降胆固醇的同时可使股骨颈、脊椎及全身骨折的危险性明显降低约 60%^[15]。李平生认为,目前上市的他汀类药物用作全身骨刺激剂是不理想的,因其主要作用于肝细胞的 HMG-CoA 还原酶,和肝组织相比,他汀类药物在其他组织中的分布浓度非常低,而如果要用于骨质疏松症的治疗,则需作用于骨骼^[13]。且此类药物费用较高,仅因为预防骨折而用于无心血管危险因素的治疗,多数人难以接受。作为一种骨合成代谢药,他汀类药物值得进一步研究。

7 植物雌激素

植物雌激素(phytoestrogen)是一类存在于植物中的结构与雌激素相似并具有弱雌激素效能的天然化合物,包括异黄酮(isoflavones)、木酚素(lignans)和库玛斯坦(coumestans)3 类。20 世纪 60 年代后期,匈牙利学者还合成了一种异黄酮衍生物名为依普拉芬(ipriflavone)。上述药物均已应用于抗骨质疏松研究,依普拉芬已被批准用于临床^[11]。从大豆中提取的异黄酮类化合物及其衍生物依普拉芬兼具抑制骨吸收和促进骨形成的双重作用,代谢产物不滞留体内,无明显毒副作用,并且对心血管疾病还有一定疗效,因此是一种理想的抗骨质疏松替代药物。

植物雌激素与雌激素的化学结构相似,可与雌激素受体结合。对于雌激素水平低者,它表现为弱雌激素样作用,可抑制骨吸收,促进骨形成,预防骨质疏松发生;对于雌激素水平较高者,它表现为抗雌激素样作用,当它与雌激素受体结合后,更具活性的体内雌激素就不能再与之结合而产生效应,避免了过多雌激素对细胞的破坏,因而对与雌激素有关的乳腺癌、子宫出血等病变有一定抑制作用^[11]。

根据中医“肾主骨”理论,骨质疏松症属“痹症”和肾虚所致腰痛范畴。近年来临床应用补肾壮骨中药,如淫羊藿、熟地黄、杜仲、补骨脂、当归、骨碎补、龟甲、山药、丹参、菟丝子、鹿角胶、山茱萸、肉苁蓉、枸杞子等,治疗骨质疏松症取得满意的疗效;一些补肾中药如淫羊藿、补骨脂等含异黄酮类成分,主要有大豆苷元、染料木黄酮、木酚素类、香豆素类等天然雌激素,这些成分能够促进性腺激素的分泌,使卵巢、子宫重量增加,形态发生改变,提高雌激素的水平,对骨质疏松有明显的疗效^[16]。

近年来,骨质疏松防治用药进展很快,新药不断出现。但是,在进一步发掘新药的同时,我们应当认识到,良好的生活习惯、合理的饮食营养及适当的体育锻炼对于本病预防是很重要的。只有因病施药、预防和治疗并重才能达到防治和消灭该病的目的。

[参考文献]

- [1] Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, et al. The role of calcium in peri and postmenopausal women: opinion of the North American Menopause Society[J]. Menopause, 2006, 13(6): 862-877, 878-880.
- [2] 朱汉民. 钙和维生素 D 与骨质疏松症防治[J]. 中华医学信息导报, 2005, 20(20): 17.
- [3] 邹秀兰, 王新民, 刘燕群, 等. 骨质疏松症及钙与维生素 D 在骨质疏松防治中的地位[J]. 实用医学进修杂志, 2005, 33(2): 72-76.

- [4] Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss[J]. Obstet Gynecol, 1984, 63: 759 - 763.
- [5] The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288: 321 - 333.
- [6] 高峰, 衣志勇, 曲建昌. 雷洛昔芬防治绝经后妇女骨质疏松症的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(7): 653 - 655.
- [7] 许咏乐, 杨伟文. 雌激素受体与绝经后骨质疏松[J]. 国外医学妇产科学分册, 2005, 32(5): 274 - 277.
- [8] Scmjen D, Yoles I. DT56a stimulates creatine kinase specific activity in vascular tissues of rats[J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26: 966 - 971.
- [9] 孟迅晋, 李梅. 骨质疏松基础与临床[M]. 天津: 天津科学出版社, 2001: 495 - 502.
- [10] Siminoske K, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the scientific advisory board of the osteoporosis[J]. CA MJ, 1996, 155(7): 962 - 965.
- [11] 马慧萍, 贾正平, 葛欣. 骨质疏松症的药物治疗研究现状[J]. 中国药师, 2004, 7(10): 816 - 817.
- [12] 郭世绂. 骨质疏松症的药物治疗及其理论基础[J]. 中华骨科杂志, 2004, 24(11): 691 - 695.
- [13] 李平生. 骨质疏松症治疗用药最新进展[J]. 中国处方药, 2005, 1: 39 - 43.
- [14] 马静波. 骨质疏松症的治疗和预防概述[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(5): 9 - 11.
- [15] Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study[J]. Arch Intern Med, 2002, 162: 537.
- [16] 寿清耀, 杨荣平, 王宾豪, 等. 中药防治骨质疏松药物的研究[J]. 重庆中草药研究, 2004, 2: 51 - 53.

(收稿日期: 2007-05-30)