

骨质疏松症的药物治疗

阎德文

骨质疏松症是一种无声的流行病(silent epidemic disease),常易致骨折而严重危害人们的健康,对该病的防治是医疗界普遍关注的问题。目前,治疗骨质疏松症的药物可分为骨吸收抑制剂、骨形成刺激剂和骨矿化促进剂等三类。现就国内外有关该病的常用的药物治疗作一综述。

1 雌激素

雌激素属于骨吸收抑制剂。大量实验和临床研究以及流行病学调查证实,雌激素能防治绝经后骨矿进行性丢失,减少骨质疏松症骨折的危险性^[1]。因此雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)是绝经后骨质疏松症防治中备受关注且疗效确切的治疗方案。此外,ERT尚可减轻更年期因下丘脑-垂体轴反馈紊乱而引起的热调节功能失调(如潮热、出汗等)和内源性内啡肽分泌降低所致的情绪不稳、感觉不适和性欲减退,以及其他许多外周症状如阴道干涩、性交疼痛等;尚可纠正高胆固醇血症而降低冠心病发生的危险性。然而长期大剂量服用雌激素可导致乳房胀痛、阴道出血,增加乳腺癌和子宫内膜癌的危险性,因此对其临床应用仍存疑虑。目前雌激素常与孕激素联合应用以减轻其副作用。

临床常用的雌激素有结合雌激素[conjugated estrogens, 商品名:倍美力(premarin)],每天0.625mg;尼尔雌醇[nylestriol, 商品名:维尼安(weinian)],每2周2mg;7-甲基炔诺酮[tibolone, 商品名:利维爱(livial)],每天2.5mg;17- β -雌二醇[17- β -estradiol, 商品名:爱斯妥(oestrogel)],外用,每天2mg。至于ERT的疗程,Felson等研究表明绝经后妇女至少需

服雌激素7年以上,才能保持雌激素对骨矿的远期维持作用^[2]。

2 雌激素类似物

雌激素类似物又称雌激素受体拮抗剂,属于骨吸收抑制剂。在体内它能选择性地与雌激素受体结合,具有选择性的抗雌激素作用;由于它保留了雌激素对骨骼和血脂的有益作用,而对子宫内膜和乳腺组织无潜在的不良影响,从而克服了经典ERT导致的阴道出血、增加子宫内膜癌和乳腺癌的危险性,因而是一类很有前途的治疗骨质疏松症的新药^[3]。

这类药物有雷洛昔芬(raloxifene)、它莫西芬(tamoxifene)、droloxifene和nafoxidine。其实,这类药物临床上常用来治疗乳腺癌。其中雷洛昔芬治疗骨质疏松症已进入三期临床观察,预计不久即可广泛应用。

3 降钙素

降钙素(CT)是由32个氨基酸组成的多肽类激素,其结构特征 is 第1位和第7位氨基酸呈二硫键结合以及C-末端为脯氨酰胺;主要由哺乳动物甲状腺内的滤泡旁细胞(C细胞)和低等动物的终腺体产生。目前临床上应用的有鲑鱼降钙素(密钙息,miacalcin)和鳗鱼降钙素(益钙宁,elcatonin),其中益钙宁结构上用乙烯键替代了天然产物的二硫键,增加了CT理化性质的稳定性,同时又保留了鱼类降钙素的高效能。

CT治疗的关键在于对破骨细胞的抑制作用,其可能的途径是:①激活腺苷环化酶使cAMP增加;②增加细胞内钙离子水平;③激活蛋白激酶C;④抑制蛋白和酶的分泌;⑤减慢细胞膜的运动;⑥抑制破骨细胞的募集与融合。此外它尚可减少破骨细胞的数量,减慢其成熟的速度。可见CT的半衰期虽短,而其生物半衰期

可因此而延长。新近研究表明,CT也作用于未成熟的成骨细胞,增加骨形成与骨吸收的比值。更具有重要治疗意义的是CT的中枢性镇痛作用,它对骨质疏松所致的疼痛具有良好的止痛效果。

CT是目前治疗骨质疏松症的首选药物之一,是强效的骨质吸收抑制剂,特别适用于禁用雌激素或对雌激素不能耐受者。临床观察^[1]发现CT连续治疗一年组骨量仅增加2.1%,而间断治疗组可增加6.6%;且连续治疗组尿羟脯氨酸(HOP)在治疗前6个月短暂下降后继而上升,提示CT长期治疗可出现脱逸现象(escape phenomena),可能与受体结合位点饱和有关,短暂停药,治疗反应又可恢复。因此,长期间断治疗优于长期连续治疗。目前临床推荐用量为:密钙息,50~100IU,肌注或喷雾,每周3次;益钙宁,10IU,肌注,每周2次;用于急性疼痛者可酌情加量。其中喷雾型密钙息使用方便,易为病人接受^[2]。

4 二膦酸盐

二膦酸盐是稳定的亲骨的焦磷酸盐类似物,其结构特点是具有两个碳磷键(P-C-P)而取代焦磷酸盐的氧磷键(P-O-P),即双磷酸基团相互对称、与同一个碳原子相联。因而具有与焦磷酸盐共同的性能又不易被酶水解的特点。二膦酸盐为骨结晶所吸取,覆盖骨表面,抑制破骨细胞介导的骨吸收,而对骨形成的作用可能是继发的。因此二膦酸盐是破骨细胞介导骨吸收的强效抑制剂^[6]。

临床试用的二膦酸盐制剂有多种(见附表)。第一代产品抑制骨吸收的作用较弱,对骨形成的同化作用尚不肯定,且羟乙二膦酸盐尚有抑制骨骼矿化的作用,同时其胃肠副作用大,病人难以耐受^[7];第二代产品抑制骨吸收的作用较羟乙二膦酸盐强1000~10000倍,除能抑制骨矿丢失外,尚有一定的增加骨矿含量的作用,且其胃肠耐受性好,无明显毒副作用,服药方便,每日仅需一次,因而具有良好的安全性、有效性和可接受性。

国内应用的二膦酸盐有邦得林和骨麟、邦

附表 主要的二膦酸盐制剂

第一代

Etidronate(羟乙二膦酸盐,商品名:邦得林)

Etidronate(氯甲二膦酸盐,商品名:骨麟)

Pamidronate(氨基羟丙基二膦酸盐)

第二代

Clidronate(羟基甲戊氨基丙二膦酸盐)

Kesidronate(吡啶基羟乙基二膦酸盐)

Alendronate(氨基羟丁基乙基二膦酸盐)

得林需间歇周期服用,每次200mg,每日2次,餐间服用,服药2周后停药11周为1周期;骨麟400mg,每日1次,空腹顿服,6个月为1疗程。二膦酸盐忌与牛奶等食物和抗酸剂、含二价阳离子药物同时服用。

5 氟化物

氟是人体骨骼和牙齿生长发育和新陈代谢所必需的微量元素,氟对骨骼具有特殊的亲和作用,是骨形成的强大天然刺激剂。目前认为氟化物是作用最强作用时间最长的通过刺激成骨细胞有丝分裂以促进骨形成的药物,其生物学机理主要包括:通过抑制磷酸酪氨酸蛋白磷酸激酶(PTPP)活性,增加成骨细胞内促有丝分裂的信息蛋白(如MAP激酶等)的酪氨酸磷酸化作用以加速成骨细胞的增殖;或直接通过增加MAP激酶的特异性酪氨酸激酶活性促进成骨细胞增殖。氟尚具有电-机械促骨形成作用和抗骨重吸收作用。

氟化物自60年代用于人体治疗以来,其疗效就不不断地被提出质疑,但30多年的研究证实了氟化物对人体成骨细胞具有直接的刺激作用^[8]。它可持续增加中轴骨的骨密度(BMD),甚至纠正已经丢失的骨量;BMD的绝对年增加值可达10mg/cm²。目前使用的氟化物主要有氟化钠(NaF)和一氟磷酸盐[MFP,商品名:特乐定(Tridin)]。氟化钠口服后胃肠反应大,病人难以耐受,使用肠衣片可明显减少胃肠反应;而一氟磷酸盐几乎没有明显的胃肠副作用。临床推荐用量NaF 50mg/日,特乐定150mg/日;对小剂量敏感者,用量可增加至NaF 75mg/日,特乐定200mg/日。

氟化物治疗的副作用与血氟水平密切相关,一氟磷酸盐治疗时血氟水平相对稳定,故其临床副反应少见。下肢疼痛综合征是氟化物治疗时发生的特异的副反应,可能是氟化物治疗时大量骨形成,骨小梁矿化不良所致。最新的研究显示氟化物长期治疗,时间超过5年以上者有可能导致骨骼生物力学性质下降,出现骨强度和骨质量的变化;因此建议短期使用,以不超过5年为宜^[9]。

6 钙剂

补充钙剂(500~1000mg/日)作为辅助治疗,与其他药物联合应用,可有效地防止骨质疏松症及其并发的骨折^[10]。历来认为奶制品是钙的最好来源,其中30%的钙可被吸收。最近研究表明碳酸钙非常适宜于饮食钙补充,因其具有含钙量高(达40%),每天1~2片即已足够,且可咀嚼服用的优点^[11]。新近推出的钙尔奇-D(Caltrate-D)和凯思立D(CalciChew D₃)都是含维生素D₃的碳酸钙制剂,前者每片含元素钙600mg、维生素D₃125IU,后者含元素钙500mg、维生素D₃200IU。

7 维生素D衍生物

众所周知,维生素D必须在体内经过一系列的代谢,转变成活性维生素D-1,25(OH)₂D而发挥生理作用。其经典作用是促进肠钙吸收,增加破骨细胞活性和数量,动员骨钙溶出以及促进肾钙回收,且同甲状旁腺激素和降钙素一起维持血钙平衡。研究表明维生素D及其衍化物对骨量的影响可能是双向的,并且同其剂量和用法有关。由于老年人活性维生素D水平降低,肠钙吸收减少,因此维生素D治疗是必要的。Orimo等对80例日本骨质疏松症妇女双盲安慰剂对照治疗临床观察发现,1- α -OHVD₃治疗组第二至第四腰椎椎体(L₂₋₄)和骨股粗隆的骨密度明显增高,椎体骨折率明显下降^[12]。随着维生素D受体多态性的发现与研究,认为维生素D对骨质疏松症的治疗作用不仅与维生素D衍化物的种类有关,而且可能尚与患者维生素D受体基因类型有关^[13]。

目前常用的维生素D衍化物有阿尔法骨

化醇[alfacalcidol,商品名:萌格旺(Bon-One,日本);霜叶红(中国)]和钙三醇[calcitriol,商品名:罗钙全(rocalcrol)]。其用量罗钙全每日0.25 μ g,萌格旺每日0.5 μ g。在用药期间要定期测定血钙,以调整剂量。

8 异丙氧黄酮

异丙氧黄酮(ipriflavone,IP)是合成的黄酮类(flavinoid)化合物。实验和临床研究表明,它既可抑制骨吸收,又可刺激骨形成,但其机理尚未完全阐明^[14]。由于它不具有雌激素活性和副作用,且药物耐受性良好,因此可作为新的非激素类骨质疏松症的防治药物,特别适合退化性骨质疏松症(I型)患者使用^[15]。

9 联合用药

骨质疏松症一旦发生,治疗时不仅需要抑制骨吸收的药物以防止骨量继续降低,而且更重要的是需要用刺激骨形成的药物以增加骨量;因此,理论上联合用药(或序贯用药或间断应用)很有必要。目前尚没有成熟的联用方案,钙三醇和二膦酸盐、降钙素和二膦酸盐、氟化物和雌激素等可供临床选用。

参 考 文 献

- 1 Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 95(Suppl 5A):37S.
- 2 Felson DT, Zhang YQ, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med*, 1993, 329:1141.
- 3 Ward RL, Morgan G, Dalley D, et al. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner*, 1993, 22:87.
- 4 Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis. *Horm Metab Res*, 1993, 25:484.
- 5 Murray CO, Brien K, Ges P. Osteoporosis workup, Evaluating bone loss and risk of fractures. *Geriatrics*, 1995, 50(9):41.
- 6 Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis, an introduction. *Osteoporos Int*, 1993, 3(Suppl 3):S3.
- 7 Dunn CJ, Fitton A, Sorkin EM. Etidronic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs Aging*, 1994, 5:446.
- 8 Devogelaer JP, Nagant deDeuxchaisnes C. Fluoride therapy of type I osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 1995, 14(Suppl 3):26.

(下转第44页)

并释放入血,最后经尿排出。由于尿中的 DpD 是未经代谢的,且不受饮食影响,因此能较好地指示骨吸收状况^[3,4]。BMD 因其能准确评价体内骨量情况,是当前测定机体骨量改变的最佳方法^[5]。

通过分析和比较 COPD 患者与正常人的各项指标,我们发现不同性别两组血清 Ca、P 浓度之间无明显差异。COPD 组的血清 BGP 水平比正常组升高 ($P < 0.05$),男、女两性比值分别为 1.31、1.40^[6],尿 DpD 水平较正常组增高,男、女比值分别为 2.44、2.56,差异非常显著 ($P < 0.01$)。COPD 组血 BGP 及尿 DpD 均升高,但与正常组比较 DpD 升高明显高于 BGP 升高,说明骨吸收大于骨形成。COPD 组 BMD 结果与正常组比较男、女均值分别为 69.8%、72.5%,骨量均较正常组减少,差异非常显著 ($P < 0.01$)。本文在研究过程中,将男、女患者分别加以比较,从而避免了雌激素对骨代谢的影响,提高了观察的准确性。

COPD 患者的骨代谢与正常人比较,在骨吸收增加的同时,骨形成也有增加倾向,但骨吸收占据主导地位,骨吸收明显大于骨形成,因而导致骨质疏松,表 1 和表 2 列举的 BMD 结果亦证实了这一点。COPD 患者长期慢性缺氧,致

使 ATP 形成不足,影响胶原合成酶类,连同营养状况不良、细菌毒素感染等因素很可能导致病人体内骨代谢的异常改变,并发骨质疏松,但确切的作用机理有待进一步研究。因此,临床工作中对 COPD 伴发的骨质疏松应引起足够重视,可适当补充钙剂和 VitD 进行预防性治疗,避免引发骨痛、骨折等不良后果,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- 1 王大中,尹继,尹伯元,等.血清骨钙素放射免疫分析的临床应用.中华内分泌代谢杂志,1992,8;7.
- 2 孟昭亨,沈海,何玉香.骨钙素放射免疫测定方法及其临床意义.中华内分泌代谢杂志,1991,7;87.
- 3 Sobel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen-specific markers of bone resorption in metabolic disease. Bone Miner, 1990, 8; 87.
- 4 Delmas P. Clinical usefulness of biochemical marker of bone remodeling in osteoporosis. Rev Prat, 1995, 45(9): 1102.
- 5 Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, et al. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treatment with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol, 1995, 96(5pt 1): 571.
- 6 曹以撒,蔡景英,柳元中,等.肺心病患者骨钙素放射测定.见:刘忠厚 主编.骨质疏松研究与防治.北京:化学工业出版社,1994;119~120.
- 9 Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. J Bone Miner Res, 1994, 9; 265.
- 10 Recker RR. Prevention of osteoporosis: calcium nutrition. Osteoporos Int, 1995, 5(suppl 1): 183.
- 11 Ekman M, Reizenstein P, Tengren SW, et al. Comparison of absorption of calcium from carbonate tablets, lactogluconate carbonate effervescent tablet, and chloride solution. Bone, 1991, 12; 93.
- 12 Orimo H, Shuraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ on lambar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1994, 54; 370.
- 13 Fujita T. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: revisited. Pro Soc Exp Biol Med, 1996, 212; 110.
- 14 Reginster JY. Ipriflavone: pharmacological properties and usefulness in postmenopausal osteoporosis. Bone Miner, 1993, 23; 223.
- 15 Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. Calcif Tissue Int, 1994, 54; 377.

(上接第 58 页)