

双膦酸盐抑制骨吸收机制及其防治骨质疏松症的研究进展

姚吉龙 王洪复 黄丽敏

双膦酸盐(Bisphosphonates)于1968年由Fleish首先报道。它的主要结构为“P-C-P”与焦磷酸盐之主要结构“P-O-P”相似,前者理化性质十分稳定,不能被酶水解,血药浓度降低很快,一经吸收,迅速进入骨组织,吸附于羟磷灰石晶体的表面,抑制磷酸钙结晶的形成、聚集和溶解,并抑制软组织的异位钙化^[1]。早在70年代初期,第一个双膦酸盐Etidronate(HEBP)开始用于临床高钙血症、移位钙化或骨化的治疗。以后发现该药有显著抑制骨吸收的作用,可明显阻止骨量的丢失。70年代中期开始用于骨质疏松症的防治,收到良好效果。由于长期或大量应用可阻止正常骨组织的矿化,增加骨折发生率^[2],限制了该药在骨质疏松防治中的进一步应用。直到80年代中期,随着对双膦酸盐构效关系及其抑制骨吸收机制研究的进一步深入,结合大量的临床观察,人们发现,不同双膦酸盐对骨组织的亲和力不同,不仅取决于“P-O-P”之结构,还同其侧链结构密切相关。通过改变其侧链不仅能消除阻滞正常骨组织矿化的缺陷,而且还可显著增加其抑制骨吸收的功效^[1]。随之疗效显著而副作用少的双膦酸盐药物相继问世,临床应用日益广泛。本文就其抑制骨吸收机制与防治骨质疏松症的研究进展作一综述。

1 双膦酸盐对破骨细胞和成骨细胞功能活性的影响

近年来,人们通过电镜观察、酶活性测定等

方法,发现双膦酸盐对骨吸收的影响涉及了对细胞代谢、细胞功能、酶活性、蛋白多糖合成、糖脂代谢、钙转运等复杂机制。对破骨细胞功能的影响主要为:(1)可以影响成熟破骨细胞的活性。(2)可维持在足够大的骨表面上一个浓度梯度,进而直接影响其它细胞对破骨细胞的激活。(3)改变骨基质的活性,从而影响基质对破骨细胞的最终激活。Boonekamp(1986)报道双膦酸盐不仅抑制成熟破骨细胞的活性,而且还可阻止破骨细胞的形成,减少成熟破骨细胞的数量^[3],这种作用主要与药物的化学结构及其浓度有关。用标记的alendronate给新生大鼠灌服,显示双膦酸盐主要浓积在有活力的骨吸收场所,在骨吸收的过程中,随着双膦酸盐在骨组织中浓度的增加,在骨吸收活跃的区域,破骨细胞将被释放出来并不断吞噬摄取双膦酸盐^[5]。随之这些破骨细胞失去表面皱折缘提示活性丧失。Sahni^[6](1993年)研究发现,双膦酸盐可影响破骨细胞形成所必需的一种因子或作用于成骨细胞间接导致破骨细胞活性受抑制,这种因子可能就是破骨细胞激活因子。

双膦酸盐作用机制的分子基础尚未清楚阐明。已发现细胞通过胞饮作用使双膦酸盐在细胞内发挥作用是其对破骨细胞影响的第一步。有研究表明,双膦酸盐对动物和人体作用的最初阶段可见破骨细胞数目增加,尤其是细胞核的增加更为显著^[7]。这些增殖的细胞并不被吸附到骨组织的表面,不参与骨吸收活动,且随着时间的延长,其数目将慢慢地减少,可能是由于骨吸收被有效抑制后,血浆钙浓度降低诱发PTH分泌增多,进而对破骨细胞前体细胞的短暂刺激导致破骨细胞数目的增加,这些增殖的细胞

作者单位:518101 深圳宝安人民医院(姚吉龙);上海医科大学老年医学研究中心(王洪复);上海医科大学妇产科医院(黄丽敏)

虽可相互溶合,但不能分化为成熟的破骨细胞。

总之,双膦酸盐由于其结构和剂量不同而对破骨细胞的活性与形成产生不同程度的影响,不同的双膦酸盐对骨吸收抑制的作用强度也不同,如 Clodronate (C12MBP) 能增加骨和软骨胶原的合成,而 HEBP 则无此功效,但二者却均可抑制糖酵解,减少乳酸的产生,使骨吸收所依赖的骨局部微环境的酸度减低,而长链双膦酸盐则截然相反。HEBP 不减少破骨细胞的数目,而 Ibandronate (BM21,0955) 却对破骨细胞的数目和活性均有影响^[8]。需应用分子生物学方法对双膦酸盐的作用机制作深入的研究,以弄清其精确的作用部位以及它们的结构与活性的关系。

2 双膦酸盐在防治骨质疏松症中的应用

双膦酸盐用于骨质疏松症防治的历史较短。Heaney^[2] (1976年)等报道关于 HEBP 抑制正常骨组织的矿化,使双膦酸盐的临床应用受到抑制。以后人们改用间歇性或周期性给药方式可避免对骨矿化的不良影响。Frost (1979年)提出了防治绝经后骨质疏松症 (PMO) 间歇治疗的 ADFR 方案: A: 用 PTH 激活骨重建活动; D: 用双膦酸盐、钙、降钙素等抑制破骨细胞的活性; F: 破骨活动被抑制,应用蛋白合成激素、氟化物、运动等促进成骨形成; R: 重复上述治疗 6~8 次^[12]。这一联合用药方案符合骨重建活动的病理生理规律,且无副作用发生,骨量增加较为显著,因而得到许多学者的认可。但因用药过程复杂,未能予以推广。

Storm (1990年)等人给 66 名绝经后骨质疏松病人口服 HEBP 5~10mg/(kg·day) 共 2 周,停药 13 周,重复 10 个治疗周期,结果发现椎骨的骨量显著增加,而且脊柱骨折的发生降低了 50%^[9]。虽然雌激素和孕激素也能通过降低激活频率来增加小梁骨的再建,但与双膦酸盐相比,不能减少吸收的深度。由于双膦酸盐使骨激活频率和吸收深度降低,可保护小梁骨的网状结构,减少骨小梁穿孔,使新的骨折发生的

危险性大大减低。将 Pamidronate (AHPBP) 600mg/day 口服治疗 PMO 患者,五天后尿羟脯氨酸 (OHP) 的排出量较基础值下降 40%,而给 150mg/day 的剂量组病人,一年后尿 OH-Pr 的排出量大约下降 25~30%,骨钙代谢也呈现出正钙平衡 (治疗前钙平衡为 -0.7 ± 0.59 mmol/d; 治疗后为 1.33 ± 0.87 mmol/d), 虽然这种正钙平衡看起来仅有微小的变化,但其骨量却每年增加约为 3%^[10]。Chesuet^[11] (1995年)等人用 Alendronate (AHBP) 治疗 PMO 病人,3 年后腰椎骨密度增加了 9%,髌骨骨密度增加了 5%。而且在绝经后第一年可防止骨丢失。

双膦酸盐抑制骨吸收的同时,可出现继发性骨形成抑制,导致一种低骨转换状态,即可增加骨折的危险性。虽然双膦酸盐降低骨转换,使骨钙平衡得以改善之功效是短暂的,但在骨重建过程中却一直持续着,直到每一新的平衡的建立。骨量的增加可能是骨转换降低使骨吸收和骨形成的不平衡改善得以改善的结果。另有解释认为是溶骨点深度的减少而新骨形成却正常。由此提示双膦酸盐使骨量增加不仅可发生于每一个骨转换单位 (BMU),而且不受时间限制,在 BMU 水平上,不同的双膦酸盐或者同种而剂量不同,其作用方式均可能有本质不同。由于双膦酸盐可在骨组织中存留很长时间,它的远期结果已成为人们关注的问题。Rossini (1994年)等人用 AHBP 治疗 PMO 病人,发现停药 6 个月内没有骨量的丢失,而且还有骨量的进一步增加^[13]。于停药 2 年后观察腰椎和股骨颈的 BMD 均未见降低。一般认为,停止治疗后 2 年之内不会再引起骨量的丢失,这一长期功效被认为与双膦酸盐的结构活性密切相关。治疗的时间应在 3~5 年甚至更长的时间。

双膦酸盐疗法可增加骨量已被证实,然而该药对骨骼结构损害后的潜在保护作用尚不清楚。尽管骨量增加 10% 时,理论上可减少 50% 的骨折发生率,但骨量的高低并不是确定骨骼脆性的唯一因素,如氟化钠虽可使骨量明显增

加,但椎骨骨折率却无变化,甚至外周骨骨折的发生率会有所增加。Reid(1994年)等人曾报道用 AHPBP 治疗 PMO 患者 2~3 年后,显示椎骨和髌部骨折的发生率较对照组病人明显降低^[14]。但因相关资料较少,仍需大量临床资料证实。

3 双膦酸盐的毒副作用

迄今为止,尚未发现双膦酸盐有致突变、致畸或致癌等作用的报道。但有些制剂如 Pamidronate 大剂量应用可导致较为严重的胃肠刺激(如恶心、呕吐等)。Alendronate 对胃肠道及食管粘膜均有一定的刺激作用。静脉给药个别病人可有轻微的血栓栓塞性静脉炎的发生。尤其是含氮双膦酸盐的上述副作用较为显著。此外氨基双膦酸盐可静脉缓慢点滴,但不可肌注或快速静脉注射,因为高浓度的双膦酸盐注入体内,可与循环中的钙结合,形成具有肾毒性的复合物,对肾脏产生损害^[15]。首次应用含氮双膦酸盐的病人,体温可有增高,这一现象是短暂的,可逆的,不需要任何处理,在几天内可以自行恢复。体温的升高与双膦酸盐的结构、是否首次用药以及用药的剂量有关^[16]。用 HEBP 和 C12MBP 则未见体温的升高,用低剂量的 AHBuBP 也无体温升高的现象。另外如先前治疗过的同一病人,再用同一药物或另一种含氮化合物,则将不再出现体温的升高,这一反应的出现被认为主要由细胞因子如 IL-6 和 TNF α 所介导。尤其是与 IL-6 的作用关系密切,但这一细胞水平的反应机制仍不清楚^[17]。也有人认为,由于双膦酸盐主要存积于骨骼,首次给药可有体温的升高,而重复给药或间歇用药均不再出现体温的增高,甚至间歇数年再次给药也是如此,这说明双膦酸盐所致的体温升高主要与骨髓腔的内表面药物的活性状态有关。

综上所述,双膦酸盐已被证实是理想的防治骨质疏松的药物之一。它不但可使骨量有所增加,而且可程度不同的降低骨折的发生率,治疗作用可维持数年。各种双膦酸盐抑制骨吸收

的强度以及临床应用中的利弊将与其结构、给药剂量和用药方式均有明显关系。总之,双膦酸盐已成为防治骨质疏松症最具潜力的药物之一。其作用机制、远期安全性、最佳治疗剂量和给药途径等尚需更深入的研究。

参 考 文 献

- 1 柴本甫. 二膦酸盐在骨科的应用. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 1988, 2: 100.
- 2 Heaney RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther, 1976, 20: 593.
- 3 Beek E. Structural requirements for bisphosphonate action in vitro. J Bone Miner Res, 1994, 12: 187.
- 4 Boonekamp PM, Vander Wee-pals, Lowik GM, et al. Enhancement of the inhibitory action of APD on the transformation of osteoclast precursors into resorbing cells after bimethylation of aminogroup. Bone Miner, 1987, 2: 29.
- 5 Azuma Y, Sato H, Oue Y, et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. 1995, 16: 235.
- 6 Sahni M, Guenther H, Fleischer H, et al. Bisphosphonates act on bone resorption through mediation of osteoclasts. J Clin Invest, 1993, 91: 2004.
- 7 Lowik CW, Vander P, Luijm G. Mechanism of action of bisphosphonates: Studies with bone culture systems in bisphosphonate therapy in acute and chronic bone loss. Science, 1995, 15: 170.
- 8 Muhlbauer RC, BM21. 0955. A potent New Bisphosphonate to inhibit bone resorption. J bone miner Res, 1991, 6: 1003.
- 9 Storm T, Smith R, Preston C, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 1990, 322: 1265.
- 10 Valkema R, Vismans FE, Papapoulos SE, et al. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. Bone Miner, 1989, 5: 183.
- 11 Chesnut CH. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporosis women; effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med, 1995, 99: 144.
- 12 Anderson C, Cape RD, Crilly RG, et al. Preliminary observations of a formation of coherence therapy for osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1984, 36: 341.
- 13 Rossini M, Gatti D, Zamberlam N, et al. Long-term effects of treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 11: 1833.
- 14 Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate in post-

- menopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 47: 593.
- 15 Zysset E, Ammann J, Benzer A, et al. Comparison of a rapid (2-h) versus a slow (24-h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy. *Bone Miner*, 1992; 18: 147.
- 16 Thuebaud D, Leger P, Godelet C, et al. A single infusion of the bisphosphonate, AHPBP (APD) as treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med*, 1988; 85: 207.
- 17 Schweiter H, Hassing GS, Pasfitt AM, et al. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethyl-ami-nohydroxypropyliden bisphosphonate. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1.

1999年第三届国际骨质疏松年会和1998年 第六届全国骨质疏松年会、第三届全国钙剂年会 联合征文通知

经上级批准,中国老年学学会骨质疏松委员会、中国老年学学会老年医学委员会和中国骨质疏松杂志社定于1998年8月20日~25日在大连辽化大连疗养院(简称大连会议)召开第六届全国骨质疏松年会和第三届全国钙剂年会。同时召开骨形态计量学、骨质疏松病人教育、生化、内分泌、诊断、基础等新成立的6个学科组专题研讨会,1999年3月30日~4月4日在西安古都宾馆召开第三届国际骨质疏松研讨会(简称西安会议)。大连会议特邀国际著名骨质疏松学专家报告并对优秀论文(综述)和各省、市、自治区、地区级的优秀的老年学学会骨质疏松委员会进行评选和奖励。西安会议设福善美优秀论文奖。

联合征文内容:1. 原发性骨质疏松症;2. 继发性骨质疏松症;3. 特发性骨质疏松症;4. 中医中药。以上四个方面应包含病因、病理、生化、诊断及鉴别诊断、骨矿测量、流行病学、临床治疗药物及方法、预防、诊断治疗设备和药品的开发等新成果;钙剂的药理、药效、毒理学研究,钙剂治疗临床疗效及其评价,钙剂的国内外发展现状等。同时征集以上6个学科组的论文。

征稿要求:按论著、论著摘要格式书写,来稿是未公开发表过的,要求用A4纸激光打印并加盖单位公章,(会议不接受手抄稿)。大连会议报送600字的中文摘要2份;西安会议稿报送500字以内的英文、中文摘要各2份。要求在大会议和西安会议上作报告以及参加优秀论文评选的作者(请同时邮寄审稿费30元)报送3200字以内的中文全文两份,西安会议另报送英文全文两份,大连会议用英文报告评奖时加分。优秀论文将由中国骨质疏松杂志发表,并收录在西安会议论文集用英文发表。截稿日期:大连会议为1998年6月15日,稿件应注明大连会议征稿;西安会议为1998年10月15日,稿件应注明西安会议征稿(以邮戳为准)。

评奖:由学会同美国默沙东制药有限公司共同对大连会议优秀论文(综述)评奖;一等奖5名,每名1千元,二等奖10名,每名800元,三等奖20名,每名500元。大连会议专家评审委员会由中国老年学学会骨质疏松委员会主委、副主委、常委,辽宁、吉林、黑龙江三省及大连市老年学学会骨质疏松委员会主委共同组成。西安会议同时征集与福善美相关的论文,设福善美优秀论文奖30名,每名2000元,稿件应注明福善美优秀论文奖征文,专家评审委员会另定。

会议期间,欢迎厂家参展。来信索取通知。

另外,征订中国骨质疏松杂志95、96、97年合订本(150元);98年全年50元;刘忠厚主编新书《骨质疏松学》(140元/本)一书。以上均含邮费、包装费。请来函、来电索取征定单。

征稿请寄:北京朝阳区惠新里38号。邮编:100029

中国骨质疏松杂志社办公室孙继荣、金信爱主任收 联系电话:(010) 64985881;64976420

传真:(010) 64976421

中国老年学学会骨质疏松委员会
中国老年学学会老年医学委员会
中国骨质疏松杂志社