

选择性雌激素受体调节剂防治绝经后骨质疏松症

廖文胜 戴克戎 汤亭亭

原发性骨质疏松症主要发生于绝经后妇女,与绝经后雌激素降低所致的骨转换加快,骨吸收增加关系密切。目前,防治绝经后骨质疏松症的方法很多,疗效不一。其中针对绝经后低雌激素状态采用的雌激素替代疗法(Estrogen replacement therapy, ERT)通过降低骨转换以有效地保持骨量,并可降低血清胆固醇和低密度脂蛋白的浓度,从而显著地减少绝经后骨质疏松性骨折和冠心病的发生率。但是,ERT可能并发多种疾病,如乳房痛,子宫内膜增生,甚至导致乳腺癌和子宫内膜癌^[1],所以人们对ERT心存疑虑。正因如此,选择性雌激素受体调节剂(Selective estrogen receptor modulator, SERM)用于绝经后骨质疏松症的防治,倍受瞩目。本文就其概念,分类,对骨及其它组织的作用及其机制进行综述。

1 SERM 的概念和分类

SERM 是一类对骨和心血管系统具有雌激素样作用,而对乳腺和子宫具有雌激素拮抗作用的非甾体类药物^[2]。这一概念是随着对雌激素拮抗剂的基础和临床研究的深入而形成的。在雌激素拮抗剂中,它莫昔芬(Tamoxifen, TAM)应用于乳腺癌的治疗已有近三十年的历史,后来发现 TAM 并非纯粹的雌激素拮抗剂。虽然 TAM 拮抗雌激素对乳腺组织和子宫的作用,但 TAM 却可维持绝经后妇女及卵巢摘除(Ovariectomy, OVX)后大鼠的骨量,并可降低血脂^[3,4]。后来便将具有与 TAM 相似特性的药物称为 SERM^[2]。

目前, SERM 类药物不多。从化学结构上看可分为两类,一类为三苯乙烯的衍生物,包括

TAM、3-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl]acrylic acid 和 Droloxifene (DRO), DRO 为 TAM 的衍生物,也称3-羟基它莫昔芬。另一类为苯并噻吩的衍生物,目前研究中的有 Raloxifene (RAL)。

2 SERM 对骨的作用机制及影响因素

2.1 SERM 对骨量和骨结构的影响

所有 SERM 有防止绝经后妇女或去卵巢鼠骨量丢失的作用。这与雌激素的作用相同。Richard 发现接受 TAM 治疗两年后的绝经后乳腺癌病人,腰椎骨密度(Bone mineral density, BMD)每年平均增加0.61%,而对照组每年减少1.00%,两者有显著差异^[3]。并且,用药五年后的病人与用药两年者相比,腰椎 BMD 无显著差异^[5]。另项研究发现接受 TAM 治疗的健康绝经后妇女,腰椎 BMD 每年增加1.17%,而对照组则有骨丢失^[6]。对切除卵巢的老年鼠及成长期鼠, TAM、DRO、RAL 也同样具有维持骨量、减少骨丢失的作用^[7~9]。

绝经后骨质疏松症主要累及松质骨,其结构改变通过骨组织形态计量可准确地反映出来。研究表明, SERM 类药物在维持绝经后骨量的同时,也可以防止松质骨结构的退变。在 OVX 大鼠,骨小梁面积、厚度、数量显著减少,而骨小梁间距、破骨细胞数量、矿物沉积率、骨形成率显著增加。而加用 TAM 和 DRO 的大鼠的上述骨结构参数与假手术组相似,显著高于 OVX 大鼠,并且反映骨吸收和骨形成的指标均明显降低^[7]。此外,在成长期 OVX 大鼠模型,长骨的纵向生长率显著加快(+33%),而雌激

素、TAM、DRO 和 RAL 可显著抑制这种改变^[7,10]。

2.2 SERM 对骨作用的机制

与雌激素防止绝经后妇女骨丢失的机制相同, SERM 总的说来也是通过降低骨转换、减少骨吸收来实现其骨保护作用的。研究表明, TAM 可使绝经后妇女的吡啶啉和脱氧吡啶啉两种交联胶原以及骨钙素、骨特异性碱性磷酸酶、I 型前胶原肽均明显降低, 说明骨吸收和骨形成均减少。换言之, TAM 可抑制绝经后的高转换状态^[11]。通过骨组织形态计量学分析和骨转换生化指标检测, 证明 DRO 和 RAL 对 OVX 大鼠的高骨转换状态具有同样的抑制作用^[7,9]。

绝经后骨量加速丢失与破骨细胞数量增多、功能增强关系密切。SERM 维持绝经后骨量稳定与其对破骨细胞的作用有关。研究发现, 雌激素在体外和体内均能促进破骨细胞凋亡, 而且 TAM 和转化生长因子 β (TGF- β) 在体外具有相似作用。而抗 TGF- β 抗体可抑制上述三种物质诱导的破骨细胞凋亡, 表明诱导作用由 TGF- β 介导^[12]。此外, TAM 尚可通过抑制破骨细胞前体融合, 防止破骨细胞形成, 从而减少破骨细胞的数目和减少骨吸收^[13]。

虽然对 SERM 影响骨转换的机制已有初步研究, 但仍有许多问题有待解答。例如, 雌激素和 TAM 诱导破骨细胞凋亡, 其信号传导的途径如何? 有何异同? SERM 类药物对成骨细胞的增殖、分化的功能有何影响? 此外, 目前尚无确切证据证实人类破骨细胞上有雌激素受体, 那么 SERM 的作用是直接还是间接? 如果是间接的, 那么还有那些细胞和体液因素与其作用有关? ……这些问题的研究, 将有助于揭示绝经后骨质疏松症的发病机制, 并为 SERM 类新药的开发和临床应用提供理论依据。

2.3 影响 SERM 对骨作用的因素

SERM 具有部分雌激素作用, 通过与雌激素竞争雌激素受体而发挥作用。因而其作用受到雌激素水平的影响。TAM 用于健康绝经前

妇女, 可使腰椎和髋部骨量进行性降低。表明在绝经前较高的雌激素水平时, TAM 对骨代谢的净效应为抗雌激素性的, 而在绝经后内源性雌激素水平低下时, TAM 才表现出固有的对骨组织的雌激素样作用。这可能与不同雌激素浓度下, 雌激素受体的敏感性有关^[6]。

此外, Goulding 等研究了甲状旁腺激素 (PTH) 对 TAM 治疗 OVX 大鼠骨丢失的影响。发现无论甲状旁腺切除与否, 卵巢切除均可使全身总钙值 (Total body calcium) 降低。并且, 尽管甲状旁腺切除后, 鼠的骨转换率降低, TAM 仍可抑制去势所致的骨量减少。表明雌激素减少后骨转换加快不是绝经后骨质疏松症骨丢失的唯一机制, 并且, TAM 通过一种独立于 PTH 之外的机制, 使骨吸收和骨形成平衡, 从而维持骨量的稳定^[14]。

3 SERM 的其它作用

3.1 对血脂的影响

与其它抑制骨吸收的药物相比, ERT 在维持骨量的同时, 还可降低血清胆固醇和低密度脂蛋白^[15]。TAM、DRO 等 SERM 类药物也具有同样的作用^[7,9,11]。这有助于降低绝经后冠心病和心肌梗塞的发生率。

3.2 对子宫的影响

SERM 类药物具有弱的雌激素样作用, 对子宫也有不同程度的影响。这种影响决定了其主要的不良反应, 并且与体内雌激素水平有关。研究表明, 正常大鼠在 TAM 作用下, 子宫重量明显减小, 说明 TAM 此时具有拮抗雌激素的作用。而 OVX 鼠用 TAM 后, 子宫重量虽小于假手术组, 但较 OVX 鼠明显增加。表明内源性雌激素水平很低时, TAM 可表现出雌激素样作用^[7]。临床研究中, 有 TAM 引起子宫内膜增生, 甚至诱发子宫内膜癌的报道^[17]。而另两种药物 DRO 和 RAL, 经子宫组织形态计量学检查, 未发现它们导致 OVX 鼠的子宫内膜明显增生^[7,16]。说明 DRO 和 RAL 的安全性较好, 有可能避免生殖系统并发症的发生。

3.3 对肝脏的影响

临床尚无 TAM 引发肝癌的报道。但动物实验证明, TAM 可引起大鼠的肝脏 DNA 加合物增多, 并且大剂量 TAM 可诱发大鼠肝癌^[18]。因为绝经后骨质疏松症的防治需长期用药, 这就足以引起警觉, 临床用药需加强随访和监测。而 DRO 的毒理学研究证实, 大剂量 (36mg/kg/day) 的 DRO 不引起肝脏产生 DNA 加合物, 或者诱发肝癌^[19]。对于 RAL 未见类似报道。从对肝脏的影响来看, DRO 较 TAM 的安全性好。

综上所述, SERM 类药物既具有雌激素的优点, 又可在相当程度上避免其不良反应。从 TAM、DRO、RAL 的比较来看, 三者对骨和血脂的影响相似, 而从临床和动物实验来看, DRO 和 RAL 的副作用小, 因而它们用于绝经后骨质疏松症的防治有较好的临床前景, 其疗效和毒副作用均有待进一步的临床研究证实。

参 考 文 献

- 1 Eriksen EF, Kassem MK, Landaul B. European and North American experience with HRT for the prevention of osteoporosis. *Bone*, 1996, 19(suppl 5): 179s~183s.
- 2 Gradisher W, Jordan VC. Clinical potential of new antiestrogens. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2): 840~852.
- 3 Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 1992, 326: 852~856.
- 4 Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, et al. Tamoxifen inhibits osteoclast-mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone-deficient rats. *Endocrinology*, 1988, 122(3): 1146~1150.
- 5 Love RR, Barden HS, Mazess RB, et al. Effects of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Inter Med*, 1994, 154(28): 2585~2588.
- 6 Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral measured by dual energy x-ray absorptiometry in healthy prepausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 78~84.
- 7 Ke HZ, Chen HK, Simons HA, et al. Comparative effects of droloxifene, tamoxifen, and estrogen on bone, serum, cholesterol, and uterine histology in the ovariectomized rat model. *Bone*, 1997, 20(1): 31~39.
- 8 Ke HZ, Simmons HA, Pirie CM, et al. Droloxifene, a new estrogen antagonist/agonist, prevents bone loss in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1995, 136(6): 2435~41.
- 9 Frolik CA, Bryant HU, Black EC, et al. Time dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: Effects of raloxifene HCL, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone*, 1996, 18: 621~627.
- 10 Evans G, Bryant HU, Magee D, et al. The effects of raloxifene on tibia histomorphometry in ovariectomized rats. *Endocrinol*, 1994, 134: 2283~2288.
- 11 Kenny AM, Prestwood KM, Pilbeam CC, et al. The short term effects of tamoxifen on bone turnover. *J Clin Endocrinol*, 1995, 80(10): 3287~3291.
- 12 Hughs DE, Dai A, Tiffée JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med*, 1996, 2(10): 1132~1136.
- 13 Evans GL, Turner RT. Tissue-selective actions of estrogen analogs. *Bone*, 1995, 17(suppl 4): 1815~1905.
- 14 Goulding A, Gold E. In the ovariectomized rat, tamoxifen converses bone similarly in parathyroid-intact and parathyroidectomized animals. *Bone*, 1994, 15(5): 497~503.
- 15 Cummings SR. Evaluating the benefits and risks of postmenopausal hormone therapy. *Am J Med*, 1991, (suppl 5B): 145~185.
- 16 Black LJ, Sato M, Rowley ER, et al. Raloxifene (LY139481 HCL) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1994, 93: 63~69.
- 17 Maryples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen treated cancer patients. *J Clin Oncol*, 1993, 11: 485~490.
- 18 Jordan VC. What if tamoxifen had been found to produce rat liver tumors in 1973? *Ann Oncol*, 1995, 6: 29~33.
- 19 Hasman MM, Rattel B, Loser R. Preclinical data for droloxifene. *Cancer Lett*, 1994, 84: 101~116.