

· 药物研究 ·

双膦酸盐氨基双膦酸钠和依膦缓解原发性骨质疏松症疼痛及药物副作用的观察

全世鑫 李葆玲 汪耀

摘要 目的 观察双膦酸盐氨基双膦酸钠(alendronate, 商品名 fosamax)和依膦(etidronate)缓解原发性骨质疏松症患者的疼痛的疗效及副作用。**方法** 依据BMD减少量,结合脊柱X线片诊断骨质疏松,女>65岁、男>70岁,且排除继发性骨质疏松来诊断原发性骨质疏松症,伴疼痛者入选作药物观察。**结果** 20例疼痛患者服药后17例获疼痛缓解,其中4例获明显缓解。Alendronate与etidronate的疼痛缓解率近似,但后者必须间断用药,停药期疼痛常复发,药物副反应仅见到烧心与消化不良。**结论** 双膦酸盐alendronate和etidronate可以缓解原发性骨质疏松症的疼痛,副反应轻。

关键词 氨基双膦酸钠 依膦 原发性骨质疏松症 疼痛

Alendronate and etidronate in relieving pain due to primary
osteoporosis and their side effects: report of 20 cases

Jin Shixin, Li Baoling, Wang Yao

Department of Endocrinology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective To observe the therapeutic effect of alendronate and etidronate in relieving osteoporotic pain and their side effects. **Method** Diagnosis of primary osteoporosis was based on 1 M1) decrease by DEXA/Lunar assays combined with spinal X-ray films, on old ages of men >70 years and women >65 years, and on excluding secondary osteoporosis. Twenty patients with osteoporotic pain were enrolled, of whom 7 were treated with alendronate and 13 with 10 etidronate. **Results** Among 17 of 20 patients who had relief from the symptom, 4 had marked improvement. Alendronate and etidronate showed similar improvement rates without statistical significance, but pain often recurred during suspension of etidronate. Only heartburn and abnormal digestion were seen as side effects of the drugs. **Conclusion** Bisphosphonates alendronate and etidronate can relieve osteoporotic pain and have mild side effects.

Key words Alendronate Etidronate Primary osteoporosis Pain

近年来已有报道双膦酸盐 alendronate (fosamax)能降低绝经后骨质疏松性骨折的发病率^[1]和降低椎体骨折妇女再发生骨折的危险性^[2],骨折所相应的疼痛也获缓解。双膦酸盐

etidronate 的长期、间歇应用对绝经后骨质疏松也显示疗效^[3]。本文观察这两种双膦酸盐改善骨质疏松症疼痛的临床疗效和药物副作用,并复习双膦酸盐的临床药理。

1 方法

1.1 原发性骨质疏松症的诊断依据:用 DEX-A/Lunar 骨密度仪所测得的 BMD,妇女小于青年女性峰值减2.5SD,男性小于3.0SD;本组女性绝经15年以上,男性>70岁;排除多发性骨髓瘤、原发性甲状旁腺功能亢进、肾小管酸中毒和肾小球功能不全。脊柱 X 线片用于协助诊断骨质疏松。

1.2 有以下骨质疏松性疼痛者入选本组观察:
①疼痛一个加号(+)是指无自发出现的疼痛,在行走一长段路以后或白天日常活动到下午或晚上发生疼痛;并非每天疼痛,但隔几天就痛;常常不需用药。
②疼痛两个加号(++)是指比

(一)疼痛更严重的疼痛,常于行走短路程或短时间后发生,或自发出现疼痛,常需贴膏药或服药以缓解疼痛。
③经治疗后,(+)疼痛明显缓解,或疼痛消失一段时间者,记录为(一)。

1.3 用药方法:Fosamax 10 mg Q. D, etidronate 0.2 bid 共15天,休息85天后再服药。

2 结果

2.1 Fosamax 和 etidronate 缓解疼痛的效果逐例列于表1。服用 fosamax 的7例中有6例出现疼痛缓解,服用 etidronate 患者13例中的11例疼痛缓解,但因该药不能连续服用,于停药后可复发疼痛。

表1 二膦酸盐的疼痛减轻效应

病例	性别	年龄	药物/月	症状的变化和所需时间(治疗前/治疗后)							月
				背痛	腰痛	骶痛	髌痛	膝痛	腿痛		
1	男	78	ALN 2	+/-	++/+	-	-	-	-	1	
2	女	69	ALN 4	-	++/-	-/-	-	-	-	2	
3	女	67	ALN 5	-	+/-	-	-	-	-	2	
4	女	66	ALN 2	-	-	-	-	-	+/-	2	
5	女	82	ALN 2	-	++/-	-	-	-	-	1	
6	男	80	ALN 2	-	+/+	-	+/+	-	-	-	
7	男	79	ALN 3	-	-	-	+/-	-	+/-	1	
8	女	86	ETN 12	-	-	-	++/-	-	-	1	
9	女	65	ETN 9	+/-	-	++/-	-	-	-	1	
10	女	63	ETN 6	-	+/-	-/-	-	-	-	1	
11	女	78	ETN 9	+/-	++/-	-	-	-	-	2	
12	女	66	ETN 6	-	-	-	-	+/-	+/-	2	
13	女	72	ETN 9	+/-	+/-	-	-	-	-	1	
14	女	70	ETN 6	-	+/-	-	-	-	-	1	
15	女	68	ETN 3	-	+/-	+/-	-	-	-	1	
16	女	67	ETN 6	-	+/-	-	-	-	-	1	
17	女	70	ETN 6	-	+/-	-	-	-	-	1	
18	女	66	ETN 6	-	+/+	+/+	-	-	-	-	
19	女	73	ETN 6	-	+/+	-	-	-	-	-	
20	女	70	ETN 6	-	+/-	-	-	+/-	-	1	

注:ALN;Alendronate 10 mg Q. D.;ETN;Etidronate 0.2g 每天二次共15天,停药85天

2.2 Fosamax 和 etidronate 的副反应见表2。未发现吞咽痛、胸骨后痛、腹泻、皮疹、肝功能损害、大便潜血阳性、尿蛋白阳性等副作用。所见烧心3例中,1例为服 fosamax,2例为服

etidronate。所见消化不良2例中,均为服 etidronate。1例长期患支气管哮喘者,服 fosamax 未见任何副反应。

表2 二膦酸盐 alendronate 和 etidronate 的副作用

症状	Alendronate (7例)	Etidronate (13例)
吞咽痛	无	无
胸骨后痛	无	无
烧心	1/7	2/13
消化不良	无	2/13
腹泻	无	无
肝功能损害	无	无
阳性粪潜血	无	无
尿蛋白阳性	无	无

3 讨论

Alendronate 每天10 mg 对原发性老年骨质疏松症安全有效^[1,2]。类似的结果见于间歇性周期口服 etidronate 每100天服药15天,每天0.4 g^[3]。本组病例观察结果为,缓解骨质疏松症疼痛 alendronate 86%(6/7),etidronate 达84%(11/13)。服药1~2个月出现疼痛缓解。etidronate 停药期间可出现疼痛复发。

Alendronate(fosamax)用于老年骨质疏松症的最佳剂量,对升高脊椎骨密度的疗效每日10 mg 和5 mg 二者近似。但在髌部骨密度则每日10 mg 明显优于每日5 mg。老年人骨质疏松症患者对双膦酸盐的有效性和耐受性,均未发现比非老年人敏感性增高的情况。Alendronate 在3年前被美国FDA 批准应用,它对绝经后骨质疏松症是新的有效药。老年人群和青壮年人群相比,alendronate 的疗效似无明显区别^[4]。

各种双膦酸盐均特异地作用于骨,以骨为靶组织,并不渗入其他细胞,也不跨过细胞膜而进入细胞内。用放射物标记的 alendronate 研究显示,约50%被骨组织摄取,其余50%以原来结构被肾迅速排出。中度肾功能不全的患者,对 alendronate 的疗效反应和可耐受性,无任何改变^[4]。

双膦酸盐进入骨组织后选择性积聚于破骨细胞下方的骨吸收表面,与骨吸收期局部暴露出来的羟基磷酸钙结晶结合,从而不仅抑制破骨细胞活性(破骨细胞附于骨吸收表面上的皱

折缘减少,细胞内骨架发生变异,酶活性降低,酸分泌减少),而且促进细胞凋亡使破骨细胞数量减少^[5]。这种破骨细胞只能在骨表面挖掘一个浅浅的骨吸收凹陷(浅挖洞),而不能如同在无双膦酸盐的骨表面上那样挖掘出深深的骨吸收凹陷(深挖洞)。这种破骨细胞还能游移到其他无 alendronate 吸附的骨表面,发挥它的正常的“深挖洞”溶骨作用。

Alendronate 对成骨细胞没有直接作用,骨形成过程仍正常。但 etidronate 连续用药、每天600~800 mg 时出现骨矿化障碍,即抑制羟基磷酸钙结晶本身或其前体的形成和生长。该药改为200 mg bid 共15天、再停药85天的方法后,已克服上述缺点。

骨内双膦酸盐迅速被新生的骨组织覆盖,此后暂时无药理活性。仅仅是存在于或暴露于骨再塑表面上的双膦酸盐才有机会遇到破骨细胞、从而发挥抑制破骨细胞皱折缘形成等溶骨作用(即骨吸收作用)。埋藏于新骨内的双膦酸盐半寿期很长,比如 alendronate 半寿期超过10年。但因埋于骨内而不在骨吸收表面上,所以无药物活性^[4]。一旦骨吸收过程又将双膦酸盐暴露于骨吸收表面上,药物可能恢复活性。长期被双膦酸盐覆盖、骨组织更新甚少的骨可发生脆性增加。依赖正常骨更新而修复的微骨裂(microcracks)若得不到修复也增加骨折危险性。这是大剂量长期应用双膦酸盐的副作用^[5]。骨吸收抑制的证据来自于⁴⁵Ca 动力学研究,也来自骨吸收生化指标^[6]。这种效用在24~48小时内发生,比降钙素显效慢。若应用很大剂量的双膦酸盐,可长期且严重抑制骨吸收,能导致骨形成抑制,且不能修复微骨裂,最终引起骨脆性增加,易引起骨折^[5]。

参 考 文 献

- 1 Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of frac-

(下转第32页)

合成、释放多种细胞因子及生长因子而发挥间接的生理作用^[9,10]。正常情况下,AGEs 是组织重建必不可少的,通过巨噬细胞释放 TNF- α 和 IL-1^[2]、IL-6^[5]等,同时分泌蛋白水解酶,以达到清除衰老和受损伤的物质,然后将其修复的目的。因此,AGEs 在维持内环境稳定中起着重要作用。但随龄过量积累的 AGEs 作用于多种细胞,产生了过多的上述的细胞因子,而这些细胞因子如 TNF、IL-1、IL-6等能够刺激破骨细胞的前体细胞向破骨细胞转变,同时增加破骨细胞的活性,从而导致骨吸收的增加^[11,12]。

由此可见,老年性骨质疏松的发病机制,可能为 AGEs 的随龄增加导致促成骨细胞增殖减弱,分化延迟,而破骨细胞的数量和活性相对增加导致骨丢失大于骨形成,最终引起骨质疏松。目前已发现数种能够抑制 AGEs 形成的药物,可望对老年性骨质疏松的防治起到重要作用。

参 考 文 献

- 1 Vlassara H, Bucala R, Striker L. Biology of disease; pathogenic effects of advanced glycosylation; biochemical, biological and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest*, 1994, 70(2):138-151.
- 2 Vlassara H, Brownlee M, Manogub K, et al. Cachectin TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins; role in normal tissues remodeling. *Science*, 1988, 240: 1546-1548.
- 3 Paul RG, Bailey AJ. Glycosylation of collagen; the basis of its central role in the late complication of aging and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*, 1996, 28(12): 1297-1310.
- 4 Miyata T, Maeda K. New aspects in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis; role of β_2 -microglobulin modified with advanced glycosylation end products in bone and joint destruction. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11 (suppl 2):140-143.
- 5 Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycosylation end products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(3):439-446.
- 6 司徒镇强, 吴军正. 细胞培养. 北京: 世界图书出版社, 1996. 111-115.
- 7 王玉甫, 温孝恒, 马健, 等. 糖尿病患者血清骨钙素水平及临床分析. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(2):45-46.
- 8 Fong Y, Edelstein D, Wang EA, et al. Inhibition of matrix-induced bone differentiation by advanced glycosylation end-products in rats. *Diabetologia*, 1993, 36: 802-807.
- 9 Kirstein M, Aston C, Hintz R, et al. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J Clin Invest*, 1992, 90:439-446.
- 10 Vlassara H. Recent progress in advanced glycosylation end-products and diabetic complication. *Diabetes*, 1997, 46(Suppl 2):s19-s25.
- 11 Kanatani M, Sugimoto T, Fukase M, et al. Role of interleukin-6 and prostaglandins in the effect of monocyte-conditioned medium on osteoclast formation. *Am J Physiol*, 1994, 267:E868-E876.
- 12 Kimble R, Vannice JL, Bloedow DC, et al. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1994, 93:1959-1969.

(上接第46页)

1. 1999, 333: 1437-1443.
- 2 Black DM, Cumming SR, Karpis DB, et al. Randomized trial of the effect of alendronate on the risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet*, 1996, 338: 1535-1541 1996.
- 3 Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, et al. Changes in histomorphometry after long term treatment with intermittent cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1993, 8:199-208.
- 4 Proceeding of a satellite symposium of 3rd European Congress of Gerontology. Merck & Co, USA 1997, 13-15.
- 5 Fleisch H. Bisphosphonate; mechanism of action. *Endocrine Rev*, 1998, 19(1):80-100.
- 6 Gasser AB, Morgan DB, Fleisch HA, et al. The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat. *Clin Sci*, 1972, 43:31-45.