

# 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据

赵伟业 董碧蓉 欧雪梅 张玉芳 周焱

目前,骨质疏松(OP)在世界常见病、多发病中居第7位,现患病人数超过2亿人,美国、西欧、日本有7500万人,而中国目前OP患者已超过9000万,即每14人中有1人患不同程度OP。其中50~60岁发病率为21%,60~70岁发病率为58%,70~80岁发病率几乎为100%,尤其是绝经后妇女发病率更高。

全世界用于OP及其并发症治疗的费用约250亿美元,其中美国超过100亿。今后50年,人口老龄化日趋严重,全世界OP患者将增加3~4倍,所以骨质疏松的预防和治疗势在必行。在过去的30年中,骨质疏松的药物治疗有了巨大飞跃。

## 一、钙和维生素D

北美和欧洲的学者主张,青少年及70岁以上老年人每日摄钙(元素钙)1000~1200mg,成人每日800~1000mg,绝经后妇女每日1000~1500mg,钙耐受的上限为每天2.5g。维生素D每天400IU为安全剂量<sup>[1]</sup>。

单用钙剂治疗骨质疏松仍有争议,但严重钙摄入不足者,补钙后桡骨远端及脊椎骨骨量可增加。老人钙吸收下降,甲状旁腺激素增加,补钙后可使甲状旁腺激素减少,从而降低骨吸收及骨折率<sup>[2]</sup>。所有钙剂中以碳酸钙最佳,含元素钙最高(约40%)且吸收好(39%)<sup>[3]</sup>。当前市场上,从价格、元素钙含量及重金属含量少相比,以钙尔奇D(复方碳酸钙)及迪巧(碳酸钙维生素D咀嚼片)最好。维生素D有阿法迪三:0.25~1μg/d,服用后经肝25-(OH)D起作用;罗盖全(钙三醇):使用后直接发挥作用,适用于肝肾功能不良者,0.25~0.5μg/d。使用维生素D时应摄入足够的钙元素。

循证证据:在前瞻性试验中观察到老年人群的25-羟维生素D水平常低,接受钙剂和维生素D<sub>3</sub>的病人明显减少了髌骨和其他非椎体性骨折的发生<sup>[4]</sup>。Homik及Amin<sup>[5,6]</sup>做的3个Meta分析都表明:维生素

和钙应推荐给长期接受皮质激素治疗的病人,它们联合应用优于不治疗或单独钙治疗,且维生素D复合物(激活的或未激活的)对皮质激素诱导性骨质疏松皆有效。Gillespie等<sup>[7]</sup>做的系统评价提示:维生素D和钙可降低一些老人发生骨折的危险,但维生素D或其类似物之间相比较(加钙或不加钙)无显著统计学差异。

## 二、激素替代治疗(Hormone replacement therapy, HRT)

HRT是已确定的骨质疏松治疗和预防的方法。

常用的方法有:(1)孕马雌酮(conjugated estrogens,结合型雌激素,倍美力,premarin),口服0.3~0.625mg,1个月为1个周期,最后10~14d连用甲羟孕酮5mg/d,7~10d/3~6个月。(2)长效雌激素:国产尼尔雌醇(戊炔雌三醇,维尼安,weinian)1~2mg/次,1次/2周,服用6次(即3个月左右)后,联合应用甲羟孕酮(安宫黄体酮),6~10mg/d,每3~6个月用7~10d。如停药后不发生子宫出血,则可延长服至12次后(即6个月)加服安宫黄体酮。(3)替勃龙(tibolone,7-加异炔诺酮,利维爱,livial)具有雌、雄、孕激素作用,口服1.25~2.5mg/d。隔天1次交替应用炔雌醇(ethinylestradiol,乙炔雌二醇)50μg和甲羟孕酮2mg。(4)经皮用药:雌二醇贴剂,每24h释放雌二醇50~100μg的贴剂贴于臀部或腹部皮肤上,每周更换1~2次,用3周后改服安宫黄体酮10d,10mg/d,待出血停止后重复用贴剂。17β雌二醇(estradiol-17β,爱斯妥,oestogel)2mg贴于臀腹部。(5)雌二醇胶剂:每100g中含雌二醇60mg,沐浴后(早或晚)取2.5g均匀涂于上肢及肩部皮肤,于2~3min后干燥,不留油迹或气味,每月用25d,后12d加用孕激素。优点是接触皮肤面积大,可避免局部皮肤厚度和附属器官密度的影响,吸收良好<sup>[8]</sup>。

循证证据:观察性数据支持其对髌骨骨折有保护性影响。脊椎和髌骨骨折总降低可达50%。HRT对一些老年妇女是有效的,但耐受性常较差,对于患皮质激素诱导性骨质疏松的绝经后妇女是一种合适

的选择。可以预防绝经后妇女的骨量丢失,降低椎骨和非椎骨骨折的危险性。骨保护作用可能与剂量有关,主要是抑制骨吸收,从而降低骨的再塑造率。它增加子宫内膜癌发生的危险性,加用孕激素可减少其发生。它能降低绝经后妇女心血管疾病的危险性,可能是由于改善血浆脂质浓度(HDL增加,胆固醇和LDL降低)和直接作用于动脉<sup>[9]</sup>。

三、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM)

SERM是骨质疏松研究领域的一个新的重要推动力。这类制剂的目标是:使雌激素对骨的益处最大化并降低及拮抗对乳腺和子宫内膜的有害影响。其与雌激素相比的明显优点是副作用如乳房压痛和阴道流血少。应考虑用于不适于或不耐受HRT或双膦酸盐治疗的妇女<sup>[4]</sup>。雷洛昔芬每日30 mg、60 mg或150 mg;他莫昔芬每日20 mg。

循证证据:大量临床试验已证明雷洛昔芬可降低36%的椎体骨折,但未表明对髌骨骨折的影响。它对骨和心血管系统有雌激素激动剂作用,对乳腺和子宫内膜有拮抗作用,准许用以预防和绝经后骨质疏松<sup>[9]</sup>。一项包括601名健康绝经后妇女的欧洲RCT试验(雷洛昔芬每日30 mg、60 mg或150 mg,随访2年)指出:BMD测定在任一剂量治疗组都比安慰剂组高。一项多终点的雷洛昔芬评价(multiple outcomes of raloxifene evaluation, MORE)研究正在进行中<sup>[10]</sup>。他莫昔芬用于治疗 and 预防乳癌,能够维持绝经后妇女骨量,但其对骨折的影响还不清楚<sup>[9]</sup>。

#### 四、双膦酸盐

双膦酸盐有抑制骨吸收的作用,肠道对其吸收率仅1%~5%,主张空腹服用,服药后至少0.5 h后进食,不能与钙剂同时服用。

常用三代药物临床应用:一代:羟乙膦酸钠(依磷)有抑制骨矿化的不良反应,因此主张间歇性、周期性治疗。每3个月为一周期,每周期开始时连续服用14 d,400 mg/d,分2次口服,然后停药2.5月,直至下一个周期开始,同时持续服钙剂。二代:帕米膦酸二钠(博宁),15 mg/支,适应于各种骨质疏松症,对骨质疏松的疗效与口服阿伦膦酸钠相同;顺应性好,1~3月输注1次,患者容易接受;无口服双膦酸盐类药物的上消化道反应,特别适应有消化道疾病的病人。推荐治疗方案:日剂量:①90 mg/d;②每月第1天90 mg,第2天60 mg;③每日90 mg,连用2 d。治疗周期:用于缓解骨痛及修复溶骨性病灶时,3

个月为1基本疗程,连用3个月以上效果最佳;用来减少或缓解溶骨性并发症发生时,连续使用12个月以上;治疗高钙血症时,视血钙浓度而定,90 mg/月,连用2 d。三代:阿伦膦酸钠(福善美,天可,固邦),治疗绝经后骨质疏松,每日10 mg;预防妇女骨质疏松,每日5 mg。疗程1年以上,亦可间歇性作用。其中,新一代二膦酸盐(alendronate, clodronate, pamidronate)抑制骨吸收作用甚强,应用治疗剂量时并不影响骨的矿化<sup>[1,2,8]</sup>。

循证证据:对周期性依替膦酸钠,阿伦膦酸钠及利塞膦酸盐的随机对照试验(PCTS)所做的系统评价和Meta分析揭示,所有这些双膦酸盐以剂量依赖方式都能增加脊椎和髌骨的BMD。它们能降低30%~50%的椎骨骨折,都被许可用于绝经后和皮质激素诱导骨质疏松的预防和治疗<sup>[4,9]</sup>。Eric等<sup>[1]</sup>做的一项包括13个试验,842名病人的Meta分析指出,双膦酸盐对于预防和治疗皮质激素诱导性骨质疏松病人的腰椎和股骨颈骨量丢失有效,对有骨质疏松和骨质减少及椎骨骨折的男性,口服阿伦膦酸钠10 mg/d可显著降低椎骨骨折,大大增加椎骨、髌骨及整个身体的BMD。一项包括2 000多病人的RCT<sup>[12]</sup>表明,阿伦膦酸钠比那些周期性依替膦酸钠对骨量和降低骨折的作用更迅速,且无抑制骨矿化倾向,更安全。北美和欧洲的临床试验(随访7年)证明,周期性依替膦酸钠使腰椎BMD平均增加接近8%,腰椎骨折率下降,股骨颈BMD也有长期少量增加(约3%);有文献报道阿伦膦酸钠和利塞膦酸盐皆可降低全身各个部位的骨折危险性,周期性依替膦酸钠可能降低髌骨骨折的危险性<sup>[4]</sup>。55~80岁有椎骨骨折或诊断有骨质疏松的妇女,用阿伦膦酸钠防治髌骨骨折,在5年观察期内,治疗46例病人可预防1例髌骨骨折(NNT=46);在大型利塞膦酸盐的髌骨骨折研究中,只表现其对70~79岁、有中重度骨质疏松的妇女有益,NNT为29。

#### 五、降钙素(calcitonin, CT)

临床上使用鱼类降钙素,长期使用可发生“逃逸现象”,建议长期间断治疗用药时需同时服用钙剂。它的快速作用可以抑制破骨细胞活性,缓慢作用可以减少破骨细胞数量。有中枢性止痛、增加活性功能和改善钙平衡的作用<sup>[8]</sup>。

用法:鲑鱼CT(密钙息):①50 U,每天1次肌注,1周后,改为每周1次,疗程根据病情决定。②50~100 U,每周肌注1次(第1周),第2周隔日注射同一剂量,骨痛于治疗后第3天开始明显缓解,第7

天达最大疗效。③若长期用,开始 50~100 U,隔天肌注 1 次,至少 6 个月,以后维持,每周注射 2 次,每次 50~100 U。但 3~5 月后可能药效减退,宜休息一两个月再用。鼻喷剂:①每喷 1 次需含 50 U,根据 需要每日喷鼻 1~2 次,每次喷两鼻孔,疗程依据病情决定。②第 1 周每晚睡前喷左右鼻孔各 1 次,每次 50 U,第 2 周隔天喷,用量同前;鳗鱼 CT(益钙宁):10 U,每周肌注两次或 20 U,每周肌注 1 次,连用 4 周后疼痛明显缓解,继续使用,则骨量增加<sup>[8]</sup>。

循证证据:一项包括 9 个试验,221 名病人的系统评价<sup>[4]</sup>表明,降钙素可作为皮质激素诱导性骨质疏松(尤其是那些接受皮质激素治疗 > 3 个月的病人)可选择的治疗方法,但对预防皮质激素诱导性骨质疏松所致骨折没表现出有效性。Proof 研究<sup>[4]</sup>指出,鲑鱼降钙素鼻喷雾在 200 IU 剂量,而不是在 100 IU 或 400 IU 剂量时,椎骨骨折危险显著降低,但剂量反应缺乏,60%脱落及缺少 BMD 和标记物的有力支持数据降低了此试验骨折危险数据的可信度。

#### 六、氟化物

已证实是骨形成的有效刺激剂,可增加椎体和髌部的骨密度,有报告称每年增加 4%~7%和 2%,也有降低椎体骨折发生的报告。小剂量氟,每日 15~20 mg,有效且不良反应小。单氟磷酸盐(monoflurophosphate, MFP)通过水解酶的作用在小肠缓慢释放,可维持 12 h。如特乐定(trididn):1 片,每天 3 次,嚼碎后吞服,连续服用 6 个月以上。它与氟化钠的区别在于服用后可形成氢氟酸而刺激胃,病人常发生厌食、恶心,难于坚持治疗,同时,氟化钠不能与钙剂同服,以防新骨钙化不良(或成熟不良),发生微小骨折而出现下肢疼痛综合症或骨量增加的同时骨折率不下降<sup>[1,3]</sup>。

循证证据:一个包括 11 项研究(1 429 个受试者)的系统评价<sup>[13]</sup>得出结论,氟化物能增加腰椎 BMD,但不能使椎骨骨折减少,随其剂量增加,非椎骨骨折和胃肠副反应增加,而对椎骨骨折率无影响。它不是治疗或预防骨质疏松性骨折的一线用药,应限制用于那些传统治疗失败的病人。

#### 七、甲状旁腺激素(PTH)

大量动物实验已证实间歇性应用 PTH 有促进成骨作用,用于临床还待继续研究<sup>[14]</sup>。

循证证据:一项持续 21 个月,包括 1 637 名既往有椎骨骨折史的绝经后妇女随机分配到 20 或 40  $\mu\text{g}$  (1-34)甲状旁腺激素皮下注射或安慰剂组的试验表明,(1-34)甲状旁腺激素治疗绝经后骨质疏松,可

降低椎骨和非椎骨性骨折,增加脊椎、股骨和全身骨密度,且耐受性好。40  $\mu\text{g}$  比 20  $\mu\text{g}$  更能增加骨密度,但对骨折的影响相同且更可能有副作用<sup>[15]</sup>。

#### 八、依普拉封(Ipriflavone)

依普拉封为异黄酮,是一种新的非激素药,有雌激素样作用,但不具有雌激素固有的特性。既能抑制骨吸收,又能促进骨形成。剂量为每天 600 mg,分 3 次口服<sup>[1]</sup>。

循证证据:对照研究表明口服此药可使绝经后或卵巢切除第 1 年的妇女及骨质疏松的老年人的骨量增加。但 Peter 等<sup>[1]</sup>做的 RCT(包括 474 个病人,依普拉封也为 600 mg,3 次口服,且两试验组都接受钙 500 mg/d)结果表明,它不能预防骨量丢失或影响代谢生化标记。

#### 九、蛋白合成激素

雄激素能促进蛋白合成,促使骨基质形成,是有价值的骨形成剂。常用制剂是性激素作用较小的苯丙酸诺龙,25~50 mg 肌注,每周 1 次;或癸酸龙 25 mg 肌注,1 次/3 周。它们不作为骨质疏松的常规用药。

#### 十、他汀类药物

洛伐他汀是所研究的 3 万多种化合物中最有效的。人体临床研究结果表明,改善骨骼状况所使用的剂量与降低胆固醇所使用的剂量大致相同。

循证证据:一项回顾性研究显示:598 名老年妇女服用他汀类药物降低胆固醇的同时,髌骨骨密度明显增加,且髌骨骨折的危险性降低,相对危险性仅为 0.30。但由于样本太小且无对照组,所以结论不肯定,有待进一步研究<sup>[16]</sup>。

骨质疏松的药物治疗多种多样,近年来又有巨大的进展,随着此疾病在日趋老龄化的社会中的日益增加,其何时开始治疗,如何选择各种药物、剂量及疗程等对各科医生都非常重要。在循证医学蓬勃发展的今天,临床经验结合循证证据治疗可达到更好的疗效。

#### 参 考 文 献

- 1 史铁繁,主编.协和内分泌和代谢学.北京:科学出版社,1999.1506-1510.
- 2 潘天鹏,石津生,主编.现代系统老年医学.北京:科学出版社,1998.539-544.
- 3 Department of Pharmaceutical Sciences. Martindale: the extra pharmacopeia, 28th edition, 1982.
- 4 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NHI Consensus Statement Online. 2000, 17 :1-36.

(下转第 50 页)

3.72)dB/mHe。经  $t$  检验,早孕与中孕比较、中孕与晚孕比较,早孕与晚孕比较,各组间差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。早中孕与非孕组比较差异也无显著性,但非孕组与晚孕组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。并随孕周增加骨量呈下降趋势。

3. 采用 UBIS5000 型定量超声仪自带标准(以亚洲人的 BUA 为标准目前国内无相关标准参考),BUA 值为  $-1 s \sim -2.5 s$  之间为骨量减少。对骨量减少发生情况进行统计:非孕组妇女骨量减少 25% (12/48),已孕组骨量减少 44.67% (134/300)。其中早孕组骨量减少占 41.00% (41/100)、中孕组骨量减少占 44.00% (44/100)、晚孕组骨量减少占 49.00% (49/100)。各组经  $\chi^2$  检验:早孕与中孕骨量减少发生率无差异 ( $P > 0.05$ ),晚孕比中孕,早孕比非孕妇女骨量减少发生率要高 ( $P < 0.05$ ),中孕比非孕妇女,晚孕比非孕妇女,孕妇比非孕妇女的骨量减少发生率更高 ( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

本结果表明,不同孕期妇女骨量(BUA 值)比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。但随着孕周增加骨量呈下降趋势,晚孕期降至最低,晚孕与非孕组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。说明妊娠期妇女尤其是晚孕妇女存在一定程度的缺钙现象,这与应奇峰等<sup>[1]</sup>的研究相符。这是因为妊娠期为了满足胎儿生长发育

和胎儿骨骼钙化的需要,母体约有 30 g 钙经胎盘主动转运给胎儿,尤其是妊娠 30 周以后需钙量骤增,为妊娠 20 周的 7 倍。据中国营养学会的调查,目前,我国成人每日钙摄入量 500 ~ 600 mg,与推荐供给量标准(1 200 ~ 1 500 mg/d 孕妇)相差甚远。所以我国妊娠妇女普遍摄钙不足。通过对孕妇骨量的检测可较客观的反映不同孕期妇女体内钙水平,对指导孕妇合理补钙提供可靠的依据。

分析本文结果发现,早中晚各孕期骨量减少发生率逐渐增高,且晚孕妇女比非孕妇女的骨量减少发生率更高。由于人体基础骨量受年龄、遗传、营养、生活环境等多种因素影响。30 岁以前是骨矿含量增加的时期,骨量在 30 ~ 40 岁达到峰值,以后随年龄增长,骨矿含量逐渐减少<sup>[2]</sup>。妇女妊娠引起骨量降低可导致峰值骨量更偏低,增加了绝经后发生骨质疏松的危险,影响妇女终身健康。因此,妊娠期妇女要增加食物钙的摄入,适当运动,定期进行骨量的检测,是提高妇女以后在中、老年期生存质量的重要手段。

## 参 考 文 献

- 1 应奇峰,王昌勤,徐岚,等. 晚孕妇女骨量变化的研究. 中国骨质疏松杂志,2000,6(3):44-46.
- 2 刘忠厚,潘子昂,王石麟,等. 骨骼生长衰老规律和原发性骨质疏松症预诊的研究. 中国骨质疏松杂志,1995,1:1-3.