

骨质疏松症的药物治疗

任莉 陈阳生 翟翠云

骨质疏松是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使骨的脆性增加,以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。表现为腰酸背痛、腿抽筋、驼背、变矮,严重的容易骨折且不易愈合。

骨质疏松症是一种常见的老年性疾病,目前已被世界卫生组织(WHO)称为“无声无息的流行病”;在世界常见病多发病中居第7位,现患者人数超过2亿人。据统计,我国1999年的骨质疏松症患者约为8400万人,预计到2010年可达到1.2亿人,到2050年将达到2.12亿人。这是一个严重的社会问题,已经受到各国政府及医务界的高度重视。

骨骼与其他组织一样,不断地进行新陈代谢,即骨的重构;也就是骨的吸收(溶解)与骨的形成之间的动态平衡。骨的重构分为3个步骤:即骨的吸收,骨的形成和骨基质的矿化。骨质疏松症实际上就是骨的重构过程失衡的结果,因此治疗骨质疏松症的药物按照其作用也可分为3类:即抑制骨吸收,促进骨形成和加速骨矿化。下面分别介绍这3类药物的优缺点。

1 抑制骨吸收的药物

这类药物主要有雌激素、降钙素、双膦酸盐,选择性雌激素受体调节剂,主要是通过抑制破骨细胞形成或抑制破骨细胞的活性,从而抑制骨的吸收来减缓骨钙的丢失;但由于骨质疏松症患者通常都会钙吸收不足,若单独应用此类药物则可能造成低钙血症,因而通常都要求与钙及VD制剂特别是活性VD制剂同时服用。

1.1 雌激素^[2-4]

雌激素缺乏是绝经后妇女产生骨质疏松的主要原因,其机理可能是绝经期雌激素分泌不足时破骨细胞过于活跃,骨吸收增加,成骨功能降低,骨形成减少;另外还可导致肾脏1 α -羟化酶活力减弱,这就

使得体内的VD₃难以转化为1 α ,25-(OH)₂D₃,从而降低了肠道对钙的吸收能力,使机体缺钙进而导致骨质疏松;因此以雌激素治疗绝经后妇女的骨质疏松是特别合适的。此疗法对减少绝经后的快速骨丢失,降低骨折发生率,缓解骨质疏松症造成的疼痛,改善更年期症状均有肯定的效果。

常用的雌激素及用法:①尼尔雌醇:为合成的长效雌激素,每半月服1次,每次1~2mg;②结合型雌激素:主要成分之一是马烯雌酮,对绝经前期的妇女能迅速缓解因女性激素不足引起的各种症状。0.625mg/d;③替勃龙:该药集孕激素、雌激素和少量雄激素为一体,是一个“类促性腺”的甾体激素,2.5mg/d;④盖福润:是由炔雌醇、甲基睾丸素、磷酸氢钙、维生素D、肌醇、重酒石酸胆碱和人参皂苷所组成,主要用于更年期综合征、骨质疏松症等,每日一次,一次2粒,晚饭后1h服用。

1.2 降钙素

降钙素是在人和动物体内调节钙代谢的重要激素之一。它能特异性地直接作用于破骨细胞,减低它的活力与数量,从而抑制骨的吸收;同时还通过抑制肾小管对钙、磷的重吸收增加钙、磷在尿中的排泄,从而使血钙降低;同时它还可能抑制疼痛介质的释放,阻滞其受体,增加 β -内啡肽释放以及对下丘脑有直接作用,从而有较好的止痛作用。这些双重机制使降钙素非常适合治疗伴有骨痛、高血钙症的骨质疏松症。

常用的降钙素制剂及用法:①依降钙素:肌注,每周2次,每次10IU或每周1次,每次20IU;②鲑鱼降钙素:肌注,每日1次,每次50IU,或隔日100IU,喷鼻剂1~2次/d,每次100IU。

1.3 双膦酸盐^[5-7]

双膦酸盐是一类新合成的化学药品,它能直接抑制破骨细胞的形成,从而抑制骨吸收;早期用于治疗以破骨活性增加为特点的骨痛,如各种高钙血症以及肿瘤引起的溶骨,近年来用于治疗骨质疏松症;对骨质疏松症引起的疼痛有较好的疗效,但持续使

作者单位:266101 青岛海尔药业有限公司市场部,青岛海尔医药有限公司药研中心

通讯作者:任莉, Email: renli@haier.com

用可能会降低骨重构的能力,而对骨的质量产生不利影响,造成那些容易导致骨折的老化骨堆积,增加骨脆性,从而有诱发骨折的危险,故一般主张间断投药。

常用的双膦酸盐及用法:①依替膦酸钠:主要用于骨质疏松症、异位骨化,如佩吉特(Paget)病、变形性骨炎、肾结石、恶性高钙血症等,口服,0.2 g/次,2次/d,两餐间服用;②阿仑膦酸盐:主要用于绝经后妇女的骨质疏松症,10 mg/d;③伊本膦酸钠:用于治疗恶性肿瘤高钙血症及绝经后妇女的骨质疏松症,2.5 mg/d;④利塞膦酸钠:预防和治疗绝经后妇女的骨质疏松症和糖皮质激素诱导的骨质疏松症 5 mg/d。

1.4 选择性雌激素受体调节剂(SERM)

本品是一类人工合成的非激素制剂,可以与雌激素受体结合,选择性地作用于不同组织的雌激素受体,在不同的靶组织分别产生类雌激素或抗雌激素作用。

雷洛昔芬(raloxifene)是第一个被批准用于预防和治疗绝经后骨质疏松症的 SERM。它对骨、脂肪代谢和脑组织具有雌激素激活作用,而对乳腺和子宫则具有雌激素拮抗作用;用量 60 mg/d 或 120 mg/d。

SERM 的药物开发刚起步。目前一种对骨组织及心血管有益而不刺激子宫内膜及乳腺,且不增加潮热症状的新型 SERM 正在研制之中。SERM 对阴道萎缩引起的炎症均无防治作用。

2 促进骨形成的药物

此类药物主要有氟化物、硝酸镓、雄激素、依普拉封、甲状旁腺激素、细胞调控因子等,其机理主要是此类药物能刺激成骨细胞的活性,使新生骨组织及时矿化成骨,能降低骨脆性,增加骨密度及骨量。但骨形成需要大量的钙、磷等矿物质,故服用此类药物时最好加用钙剂及 VD 制剂。

2.1 氟化物

为强有力的骨形成刺激剂,能直接促使成骨细胞增殖,促进骨质形成,增加骨小梁的骨量。但单用氟化物可引起骨矿化不全导致骨软化,故最好加用钙剂及 VD 制剂。目前氟化物制剂主要有氟化钠、一氟磷酸谷氨酰胺(特乐定),其中特乐定是含氟和钙的复合物,用法为 3 次/d,每次 1 片(含一氟磷酸谷氨酰胺 134.4 mg)。但大量摄入氟可引起机体的许多严重疾病,故须慎用。

2.2 硝酸镓

动物研究表明,本品可以进入骨代谢活跃区,抑制骨吸收,促进骨形成,使骨矿物质含量增加,增加钙和灰质,促使羟脯氨酸进入新骨胶原中,对骨的蛋白形成有促进作用;试用于骨质疏松的防治。本品对肾脏有毒性,应低浓度静脉滴注,肾功能障碍、48 h 内使用过氨基糖苷类药物者不宜应用。

2.3 雄激素

雄激素可以刺激成骨细胞的增殖与分化,从而促进骨形成。目前市场上主要有康力龙,口服:4~6 mg/d,分 2~3 次服用;但因其男性化作用,尚未得到广泛应用。

2.4 依普拉封^[8]

依普拉封能增加雌激素活性,从多方面促进骨形成。它最早由匈牙利 Chinoir 公司开发,后转给日本武田公司,于 1988 年在日本上市。我国已有多家单位进行研制开发。每天 600 mg,分 3 次口服。

2.5 甲状旁腺激素

本品为 84 个氨基酸的多肽,对骨细胞的代谢发挥着重要作用,可以促进骨形成,减少骨吸收,增加骨强度。已有重组甲状旁腺激素上市。皮下注射 40 μg/d。

2.6 细胞调控因子(金葡液)

本品可刺激骨细胞生长,促进骨的形成;用于骨折、骨折愈合延迟或不愈合,骨质疏松症;亦用于升高白细胞,为化疗辅助用药等。骨折,局部多点肌肉注射,每点 0.5~1 ml,2 ml/次,每 1~6 日注射一次,5~6 次为一疗程。

3 促进骨矿化药物

主要为钙剂和活性维生素 D,是防治骨质疏松症的基础用药。钙制剂即人们常称的补钙剂,它常和维生素 D 联合应用,若单独补钙,则不利于吸收。

3.1 钙制剂^[9,10]

钙是构成人体骨骼的重要成分,人体中 99% 的钙都存在于骨髓和牙齿中;如钙缺乏,在生长发育期可发生佝偻病,在成人可患骨软化症,在老年则易患骨质疏松症。因此对骨质疏松症患者来说,补钙是必不可少的。不过,钙并不是补得越多越好,只要稍高于所需的量就可以了。据专家推荐,骨质疏松症患者每日钙摄入量应达到 1000~1200 mg。其实补钙最好的方法是食补,因为在人们的日常饮食中有很多食物都富含钙质,比如说牛奶,其不仅钙含量高(每 100 克牛奶含钙约 120 mg),而且其中的钙也容

易被吸收,因而被认为是最好的钙源。

3.2 维生素 D 类

维生素 D 类化合物是脂溶性甾醇,是一类参与钙、磷的内环境稳定和骨的矿化过程的物质。20 世纪 70 年代初,科学家们发现了 VD_3 的作用机制,即 VD_3 本身并没有生物活性,它在吸收后必须先经肝脏 25-羟化酶转变成 25-OHD₃ (骨化二醇),然后再进一步经肾脏的 1α -羟化酶变成 VD_3 的最终活性形式骨化三醇才起作用。进一步的研究表明, VD_3 在体内能转化成骨化三醇的关键是在肾脏的 1α 位羟化。因为 25-羟化酶的活性特别强,即使肝功能明显障碍也不影响其功能,而且肝脏羟化作用所受的调节作用很小,因而认为骨化二醇的功能主要是作为活性维生素 D 的一种贮存形式和转送形式,是活性 VD 在血循环的一种贮存。相反 1α -羟化酶却非常脆弱,随着年龄的增大,肾功能也逐渐衰弱,或本身就肾功能不全, 1α -羟化酶便难以实现。因此会出现维生素 D 代谢性障碍,从而引发一系列的疾病,如吸收障碍性钙缺乏症、维生素 D 依赖性佝偻病、骨软化症、骨质疏松症、甲状旁腺功能减退症等。

现已证明, $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 主要有以下几方面的作用^[11]:①对肠道的作用: $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 能够激活基因的转录,促进肠黏膜上皮细胞合成钙结合蛋白,对肠腔中钙离子有极强的亲和力,从而促进肠道对钙、磷的主动吸收和利用;②对骨骼的作用: $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 能与甲状旁腺协同使未成熟的破骨细胞前体细胞转变为成熟的破骨细胞,促进骨质吸收,使旧骨中的骨盐溶解,钙、磷转运到血内以提高血钙和血磷浓度。另一方面刺激成骨细胞促进骨样组织成熟和骨盐沉着,这样就加速了骨质的新陈代谢,促进了骨骼的钙化和新骨的形成;③对肾脏的作用: $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 能促进肾小管对钙、磷的重吸收,这更增加了人体对钙的利用率,即更好地把吸收进身体中的钙“留住”,从而防止骨质疏松。

目前,常用的维生素 D 类药物主要有 VD_3 、阿法骨化醇(αD_3)、骨化二醇、骨化三醇、双氢速甾醇等。各种 VD 产品在体内的代谢情况见图 1。

3.2.1 维生素 D₃

VD_3 本身并没有活性,必须经肝、肾代谢为骨化三醇后才能发挥作用,因而它只适合于肝、肾功能正常的人使用。而对于老年骨质疏松症患者来说,由于其肾功能一般都有不同程度的衰退,使得 VD_3 不易转化为骨化三醇,故以 VD_3 治疗骨质疏松症,一般效果不佳。

3.2.2 骨化二醇

骨化二醇最早由 Roussel 公司生产,1976 年首先在法国上市,主要用于治疗各种骨紊乱、代谢性骨病等。但因其必须经肾脏代谢,故特别适合于肾功能正常而肝功能完全丧失的患者使用。而对于老年骨质疏松症患者来说,则疗效一般不明显。

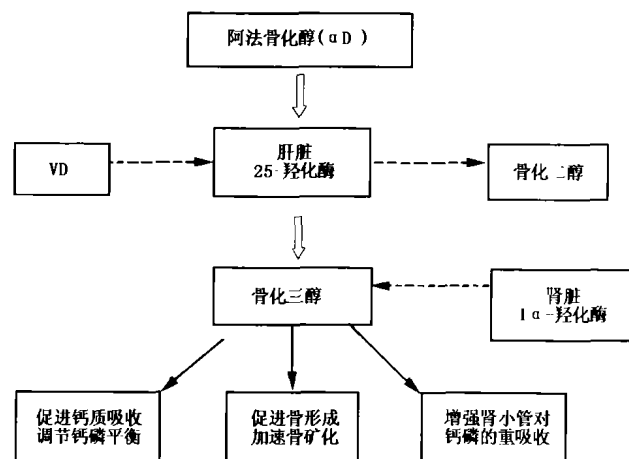


图 1 各种 VD 产品在体内的代谢情况

3.2.3 阿法骨化醇(αD_3)

该品是 VD_3 的一种重要活性代谢物,口服后由小肠吸收,经肝脏中的 25-羟化酶作用,迅速转化为 $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ (骨化三醇),能促进钙质吸收,调节钙、磷平衡;促进骨形成,加速骨矿化;增强肾小管对钙、磷的重吸收,从而迅速改善各种钙缺乏症状。临床主要用于治疗骨质疏松症(每日口服 0.5 μg)、佝偻病、骨软化症及各种肾性骨病。

3.2.4 骨化三醇

该品是 VD_3 最重要的活性代谢物,它最早由瑞士罗氏公司生产,于 1978 年上市,临床主要用于治疗骨质疏松症(每日口服 0.5 μg)、佝偻病、骨软化症及各种肾性骨病。

国内产品骨化三醇已由青岛海尔药业有限公司于 2003 年 7 月成功开发上市。商品名为盖三淳。

4 展望

由于对骨质疏松产生的原因尚不清楚,理想的药物仍未出现。目前研究药物中多数是抑制骨的吸收,而对骨质形成作用差,因此对骨质疏松在预防和稳定上比恢复骨质量方面的作用要大,单一药物是无法取得理想疗效的。一旦患有骨质疏松,目前的药物都无法完全避免脊椎骨和外周骨骨折的发生。

目前可望有所突破的药物主要有他汀类药物、

锍盐及锌螯合物、组织蛋白酶 K、内皮整合素受体阻断剂、神经肽、骨保护素、破骨细胞质子泵抑制剂、前列腺素抑制剂、甲状旁腺激素类、生长激素类、胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 等蛋白质类药物。

对骨质疏松病因的研究正在不断深入, 如果对引起骨质疏松基因研究取得突破, 对骨质疏松的预测、预防和治疗可望增添有力措施。

【参 考 文 献】

- [1] 罗军, 林加滨, 牛福康. 骨质疏松症患者之友. 人民军医出版社, 1999. 112.
- [2] 褚秋艳, 张石革. 钙制剂和钙调节剂. 中国药房, 1998, 9(2): 86.

- [3] 陈灏珠, 主编. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 768.
- [4] 杨茵, 王健. 治疗骨质疏松药物的应用现状分析. 西北药学杂志, 2003, 18: 133.
- [5] 程志强. 原发性骨质疏松的药物治疗. 国外医学内分泌学分册, 1998, 18(2): 68.
- [6] 卢少兰, 廖日房, 李国成, 等. 骨质疏松药物的治疗进展. 广东药学, 2003, 13(2): 56.
- [7] 赵伟业, 董碧蓉, 欧雪梅, 等. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9: 80.
- [8] 黄守坚. 预防和治疗骨质疏松的药物. 新医学, 2003, 34: 453.
- [9] 陆声, 常山. 骨质疏松药物治疗的新进展. 中国矫形外科杂志, 2001, 8: 912.
- [10] 梁竹, 黄元, 邹弘颖. 抗骨质疏松药物应用现状及进展. 药学实践杂志, 2000, 18(2): 73.