

抗骨质疏松药物分类的最新进展

张福才 综述 刘忠厚 左希奎 审校

1986年 Riggs 和 Melton^[1]在论述退行性骨质疏松症时,将骨质疏松症的治疗分为抗“抗吸收法(Anti-resorptive regimens)”和“促形成法(formation-stimulating regimens)”两大类。在抗吸收药物(anti-resorptive drugs)中主要讨论了已被美国FDA批准用于骨质疏松症治疗的钙、雌激素和降钙素。在促形成药物(formation-stimulating drugs)中讨论了氯化钠和合成的甲状旁腺激素(1-34)片段,这个分类被广泛采用,直至今日。

今年初,Riggs 和 Pafitt^[2]提出,以抗分解代谢药物(anti-catabolic drugs)代替抗吸收药物,以合成代谢药物(anabolic drugs)代替促形成药物的新的分类命名。

在用具有蛋白合成(同化)作用的雄激素及其衍生物萘酸诺龙等治疗骨质疏松症时,就开始使用合成(同化)类固醇(anabolic steroids),甚至使用合成代谢药物(anabolic agents)一词^[3]。Jee等^[4]在论述力学、载荷与骨合成代谢药物相互关系时,其骨合成代谢药物指的是氟化钠(NaF)、生长激素(GH)、前列腺素(PGE 1、PGE 2)、甲状旁腺激素(PTH)等。

近几年,在甲状旁腺激素(PTH)全长[PTH(1-84)]特别是在PTHN端类似物teriparatide[PTH(1-34)]的研究和进入临床时,就没有用“促形成药物”,而是直接用合成代谢药物一词。正如Riggs和Parfitt指出那样,在2003年初,teriparatide的引入临床就预示“合成代谢药物时代的开始(the onset of the era of anabolic drugs)”^[2]。这可能是促使Riggs和Parfitt修正现用的抗骨质疏松药物分类的名称,用“合成代谢药物”一词替代现用的“促形成药物”的主要原因。

同时,现用抗骨质疏松药物分类的“促形成药物”也已不能反映这类药物既促进骨形成也促进骨吸收,增加骨转换的实际情况。用药早期,在骨转换加快情况下,由于骨形成大于骨吸收,特别是重新启

动骨塑建(bone modeling)的形成漂移(formation drifts),使骨量明显增加。以后,在骨转换逐渐下降情况下,骨重建空间(bone remodeling spaces)的填充,骨量呈持续性上升。Jee等^[4]认为,合成代谢药物增加骨量主要靠骨塑建。骨塑建的骨形成主要在骨膜面,这就使骨皮质增厚,骨横切面增大,骨力学强度增大,同时,骨小梁骨增厚,小梁连接增加,因而改善了骨的微结构,增加了骨的强度。

现用抗骨质疏松药物分类的“抗吸收药物”一词不但不能恰如其分地反映这类药物实际作用,而且容易引起误会。

这类药物抑制骨吸收也抑制骨形成,降低增高的骨转换,抑制骨微结构的破坏,如骨小梁的穿孔、断裂和连接的丧失,同时延长骨的续发性矿化,骨折危险性明显降低。对决定骨质量的4个因素:骨结构(bone architecture)、骨转换(bone turnover)、损伤蓄积(damage accumulation)及矿化(mineralization)^[5],这类药物均有有益作用。

“抗吸收”一词不但确切,而且容易引起误解。在这类药物如双膦酸盐类的应用上,人们就曾担心药物对骨吸收的长期抑制,会导致旧骨不能替换,微损伤蓄积,骨质变脆,质量下降,容易骨折。一般说来,这类药物抑制的是增快、增强的骨吸收,降低的是过快的骨转换,而不是抑制所有的骨吸收和骨转换。

Carnero等^[6]用阿仑膦酸盐每天10mg口服,骨吸收指标(NTX)和骨形成指标(B-ALP)在1~6个月下降到一个平台(plateau)后,虽继续用药仍保持在这个水平,这个水平就是绝经前的水平。

Delmas等^[7]对绝经后骨质疏松症妇女采用雷洛昔芬(raloxifene)每天60mg或120mg,4年观察发现骨形成指标(骨钙素、骨特异碱性磷酸酶)及骨吸收指标(尿I型胶原片段)下降,并在4年中一直维持在绝经前水平。

Bone等^[8]用阿仑膦酸盐每天10mg对绝经后骨质疏松症妇女长达10年的治疗,骨吸收指标(尿I型胶原N端肽)及骨形成指标(血清骨特异碱性磷

作者单位:830091 新疆煤矿总医院骨研所(张福才);北京中日友好医院(刘忠厚);新疆医科大学第一附属医院(左希奎)

通讯作者:张福才,Email: xjgzsswyh@126.com

酸酶)均在1年内下降到一个最低水平(nadir levels)在10年中一直稳定在这一水平,即正常的绝经前的水平。

Boivin等^[9]对绝经后妇女采用雷洛昔芬每天60mg或120mg口服2年后,经髂骨活检发现,骨的平均矿化程度(MDMB)与生理性绝经前的骨十分类似,并且没有发现微损伤的蓄积。

抗分解代谢药物如雌激素、双膦酸盐类等对骨量的影响也是这样,对骨转换正常或低的患者,没有明显增加骨量作用,但可预防骨量的下降。对骨转换高的患者,随着骨转换的降低,增大的骨重建空间得到填充,骨密度升高,而这种升高是适度的,达到一定水平后继续用药也不再明显升高,只是维持^[10]。

以上事实都说明抗分解代谢药物临床剂量一般抑制的是增快、增强的骨吸收,而不是正常或低的骨吸收,降低的是高的骨转换而不是正常或低的骨转换,达到的是一个近于正常的骨重建和骨转换。这说明对这类药物的分类,使用“抗吸收”一词是不确切、不恰当的。另外,骨吸收增加,骨转换加快时,骨骼是处于一种骨破坏和骨丢失的状态,在骨代谢上是处于分解代谢状态,将能对抗这种状态的药物称为抗分解代谢药物,就比笼统称其为“抗吸收药物”更切合实际,更为恰当。这可能是Riggs和Parfitt用“抗分解代谢药物”代替“抗吸收药物”的重要原因。

鉴于雌激素、选择性雌激素受体调节剂、钙、维生素D等,对骨形成期也有促进效应,Riggs和Parfitt在新的分类上,则以对骨重建或骨转换的作用作为分类的标准。这样就可将抗骨质疏松药物分为合成代谢药物,这类药物增加骨重建、骨转换,而且骨形成大于骨吸收和抗分解代谢药物,这类药物降低骨重建、骨转换。

在抗骨质疏松药物的归类上,氟化钠(sodium fluoride)具有合成代谢药物的作用,能持续地增加骨密度,但由于其对骨晶体结构的损害作用而影响骨

强度,Riggs和Parfitt认为应将其从合成代谢药物中排除。目前,已用于临床的合成代谢药物只有teriparatide[PTH(1-34)],其余能有效抗骨质疏松、降低骨折危险的药物如雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、双膦酸盐类、维生素D、钙、替勃龙(tibolone)等均可归类于抗分解代谢药物。雷尼酸锶(strontium ranelate)或归入抗分解代谢药物,或以后再定^[2]。

【参 考 文 献】

- [1] Riggs BL, Melton III LJ. Medical progress: involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
- [2] Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177-184.
- [3] Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. In: *From the laboratory to patient*. 4th ed. Academic Press, San Diego, CA, USA, 131.
- [4] Jee WSS, Zhou H, Yao Wei, et al. The interaction of mechanical loading and bone anabolic agents. 99 International osteoporosis conference, Xi'an, China, 1999.
- [5] NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. *JAMA* 2001; 285: 785-789.
- [6] Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. In: *From the laboratory to patient*. 4th ed. Academic Press, San Diego, CA, USA, 144.
- [7] Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
- [8] Bone HG, Hosking D, Devegeleer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.
- [9] Boivin G, Lips P, Ott SM, et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplement to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4199-4205.
- [10] Riggs BL, Melton III LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-627.