

骨质疏松症治疗药物研究进展

杨如会 沈祥春 任光友 张贵林

摘要: 原发性骨质疏松症是以骨量减少、骨质微观结构退化为特征的一种全身性疾病。其主要并发症是各种脆性骨折,也是引起病残和死亡的主要原因。骨质疏松症已经成为严峻的公共卫生及社会问题。笔者通过查阅国内外有关治疗骨质疏松症药物的文献报道,对近几年来抗骨质疏松症药物的研究进展进行综述,为临床防治骨质疏松症的医务工作人员做一有益参考。

关键词: 骨质疏松; 药物; 骨密度

Advance and development of drugs in treating primary osteoporosis YANG Ruhui, SHEN Xiangchun, REN Guangyou, ZHANG Guilin. Medical College of Guiyang, Guiyang 550004, China

Abstract: One of the characters of primary osteoporosis is bone fragility due to low bone mass and regression of the internal bone structure, with alterations of its microarchitecture. The main complication of osteoporosis is various fragility fractures, which led to disablement and death. Osteoporosis has become a seriously social and public health problem in the world. The present summary consulting recent literatures of osteoporosis drugs aims to providing a reference to clinical prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Drugs; Bone Mass Density(BMD)

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)是以骨量减少、骨质微观结构退化为特征的,致使脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性疾病。随着人口的老齡化,骨质疏松目前在世界上已成为一个较大的社会问题,严重影响高龄人群的健康和寿命。笔者主要对近年来抗骨质疏松的药物做一综述。

1 骨吸收抑制剂

1.1 雌激素类药物

雌激素治疗骨质疏松,始于上世纪 60 年代的美国,雌激素在骨折愈合早期具有抑制软骨的前体细胞的分裂增殖及向软骨细胞转化的作用,能抑制骨质疏松骨折愈合早期软骨骨痂的形成,并能加快随后的小梁骨增生及向编织骨的转化过程。但其副作用亦较明显,和乳腺癌、子宫内膜癌的发病存在着联系,并能够引发心肌梗塞、中风、深静脉血栓形成、肺栓塞的发病。

最近 Prestwood^[1]的研究显示口服低剂量的雌激素(0.25 ~ 0.4mg/d)或经皮注射超低剂量(7.5 ~ 14μg/d)也可以增加骨密度(BMD),降低骨转化,却

没有增加子宫内膜增生和血栓栓塞的危险。经皮注射疗法避免了口服疗法的肝脏首过效应,对血脂代谢紊乱影响较轻,最近一项两年的临床研究实验证实该疗法和口服标准剂量在老年人群中的疗效相似,能够明显的增加骨密度和降低骨转化,而且血液低雌激素水平并没有增加子宫内膜的过度增生和静脉血栓形成的危险。但其最终疗效评价仍需要进一步深入研究和扩大临床试验^[1]。

替勃龙(7-甲基异炔诺酮)是一种具有弱雌激素样和孕激素样活性及雄激素样作用的药物,它具有雌激素作用但无需同时使用孕激素的特点而在临床被广泛的用于治疗 and 预防骨量丢失,相对于雌激素替代疗法,替勃龙可以明显降低骨转化,增加骨密度,低剂量口服 1.25mg/d 就可以保持骨量并降低骨折发生率^[2]。

1.2 尼尔雌醇

尼尔雌醇是长效雌二醇的衍生物。动物实验及临床实践中均已证实可用于绝经后骨质疏松,张兆强等^[3]通过对去卵巢大鼠实验表明尼尔雌醇能够对抗由于去卵巢所引起的骨矿盐代谢紊乱所致骨矿盐丢失,在防治绝经后骨质疏松中起重要作用。

肖新华等^[4]通过尼尔雌醇对人成骨样 MG 63 细胞的研究发现,尼尔雌醇具有雌激素活性。可上调

作者单位: 550004 贵阳,贵阳医学院药理研究室

通讯作者: 沈祥春, Email: shenxiangchun@126.com

人成骨样 MG 63 细胞的细胞护骨素(OPG)mRNA 的表达,其中以 10 mol/L 浓度组最强,并且证明了尼尔雌醇上调 OPG mRNA 表达作用是雌激素受体(ER)介导的,存在剂量-时间效应,OPG 的主要作用是抑制破骨细胞的形成和活性;对抑制骨质吸收有重要意义,从而支持尼尔雌醇可用于绝经后骨质疏松,然而在临床上仍需对此类雌激素的益处与风险进行综合考虑。

1.3 异黄酮

异黄酮(isoflavone)属于植物雌激素,有雌激素样效应而无明显雌激素样副作用,被认为是雌激素的天然替代品。异黄酮主要存在于大豆及其制品中,俗称大豆异黄酮。迄今发现的异黄酮共有 12 种可分为结合型的糖苷和游离型的苷原 2 类。Gao 等^[5]发现三羟基异黄酮(Genistein)通过 Ca^{2+} 信号途径诱导破骨细胞的凋亡,抑制骨吸收并刺激成骨细胞形成,影响小鼠骨髓基质干细胞中 BMP-2 (骨形态发生蛋白)基因转录,增加小鼠 BMP-2 mRNA 的表达。BMP-2 是具有诱导成骨活性的生长因子,其主要生物学作用是诱导未分化的间充质细胞分化形成软骨和骨,在骨生成方面具有重要作用。

那晓琳等^[6]研究提示大豆异黄酮不仅具有增加 BMD 的作用,对维持骨的柔韧性也具有一定作用,可避免或减少骨折的发生。Wu 等^[7]发现异黄酮 75 mg/d 对骨质疏松症的妇女进行治疗可以明显增加髌部和 Ward 三角区的 BMD。而 Huang^[8]通过一项试验显示 100 mg/d 对腰椎和股骨颈的 BMD 增加最明显,200 mg/d 却效果不理想,而且有体重增加趋势,说明异黄酮治疗骨质疏松效果并不是随剂量增加而增加的。

1.4 选择性雌激素受体调节剂

Raloxifene 是非甾体类选择性雌激素受体调节剂(selective oestrogen receptor modulator),作为一种治疗和预防骨质疏松的药物,已经被美国食品和药物管理局批准上市,它能够选择性地阻断雌激素受体构象的改变,对不同的组织雌激素受体表现出不同的激动或抑制作用^[9]。在绝经后的妇女骨骼作用上能够表现类似雌激素的作用减少骨质丢失,而同时却抑制雌激素在乳腺上的作用而降低乳腺癌的发生,选择性雌激素受体调节剂已经作为抗骨质疏松药一线药物,其治疗效果和雌激素相似而没有潜在的乳腺、心脏上的副作用,研究证实能够降低低 BMD 患者 48% 的脊柱骨折的危险性,和能够降低 80% 的雌激素受体阳性的侵袭性乳腺癌危险性^[10]。

McClung^[11]报道在对 410 名 47 ~ 74 岁的绝经期妇女两年的实验中另外一种选择性雌激素受体调节剂 lasofoxifene 在增加腰椎 BMD 上要优于 raloxifene。

尽管选择性雌激素受体调节剂确切的药理作用机制不清楚,但是选择性雌激素受体调节剂稳定的效果以及在乳腺和心脏上良好的保护作用,使它成为患骨质疏松症妇女的良好选择。

1.5 双膦酸盐类

双膦酸盐类(bisphosphonate, BP)是一类与含钙晶体有高度亲和力的人工化合物,它具有抑制溶解钙结晶的作用,BP 已成为目前用于防治以破骨细胞为主的各种代谢性骨病及高转化型骨质疏松症的药物之一。BP 可以抑制骨吸收,选择性吸附骨矿物质表面,被破骨细胞吸收后干扰破骨细胞的多个生化过程^[12]。Rizzoli^[13]临床试验中患者可以服用 10 年以上,显示出 BP 良好的有效性和耐受性,每周服用 1 次和每天服用 1 次具有有同样的疗效。Hashimoto^[14]建议每月静脉注射 0.5mg 伊班膦酸盐(Ibandronate)就可以有效地降低骨质疏松患者的骨转化增加骨密度,静脉注射具有良好的耐受性,Ibandronate 注射治疗为我们提供了一个很好的 BP 治疗骨质疏松途径。

唑来膦酸(zoledronic acid)作为第三代双膦酸药物,具有很强的抗骨质吸收作用,在降低骨转化的疗效上,Saag^[15]发现单纯每年 1 次静脉注射 5mg zoledronic acid 在降低骨吸收方面要强于每周口服 70mg 阿伦膦酸盐,患者的耐受性也较好。

1.6 降钙素

降钙素(caicitonin, CT)是由 32 个氨基酸构成的多肽。目前能够人工合成的有 4 种,即鲑鱼降钙素(sCT)、鳗鱼降钙素(eCT)、人降钙素(hCT)和猪降钙素(pCT),以第一种更为常用。CT 注射剂和鼻喷剂是美国食品和药物管理局(FDA)批准的 4 种抗骨吸收治疗骨质疏松症药物之一。CT 能够降低血钙,促进骨钙沉积,抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收,降低骨转换。鲑鱼降钙素作用持续时间可以是人类降钙素的 10 倍以上。Chesnut 等^[16]研究显示,给予绝经后的妇女每天 200 ~ 400 IU 的鲑鱼降钙素,新的脊椎骨折发生率降低了 33% ~ 36%,脊椎 BMD 增加了 1% ~ 5%,降低骨转化,降低了血清 I 型胶原羧基交联端肽(ICTP)12% ~ 14%。骨有机质可增加骨弹性、降低脆性骨折,其中 90% 为 I 型胶原,分解产生 ICTP,血 ICTP 是评价骨胶原蛋白吸收的一个重要指标,这些证据表明降钙素在抗骨折方面明显强与

增加骨 BMD 方面。

CT 已被广泛应用于以骨吸收增加及骨量丢失为特点的原发及继发性骨质疏松症。CT 有高度安全性,少数患者可出现面部或躯体皮肤潮红及恶心、呕吐等胃肠道不适反应。

2 骨矿化剂

2.1 钙剂

钙剂治疗骨质疏松已经有多年的历史,近几年发现作为有机钙的氨基酸螯合钙治疗老年妇女骨质疏松症有效率达 90.6%,明显高于其他类型的钙剂,其优点主要表现在生物利用度高,其以生物螯合物的形式稳定性好,溶解度,吸收度高,不易被植物中的草酸结合,而且副反应较少,一般钙剂因碱性过强和胃酸中和而导致消化不良、便秘或腹泻,而氨基酸螯合钙的这些副作用却不明显^[17]。但大量研究提示单纯补钙效果不明显,随部位不同骨密度仅增加从 1.13%~2.05%,在腰椎和股骨颈上面不如前臂明显,一旦停药其效果不能持续,而且发现其效果与剂量间关系不大^[18]。

2.2 Vitamin D₃

Vitamin D₃ 可以促进肠道对 Ca²⁺ 的吸收,而肠道 Ca²⁺ 吸收不良是骨质疏松的重要发病原因之一,并可促进肾脏对钙、磷的重吸收,Porthous 等^[19]在评价补充 Vitamin D₃ 对预防跌倒和骨折的效果(包括潜在的钙的效果)发现可以降低 8% 的绝经后妇女跌倒率,降低 19% 非脊柱骨折并增加骨 BMD,说明 Vitamin D₃ 有降低患者骨折的趋势^[19]。

但 France^[20] 研究认为钙或 VD 单独服用在预防原发性老年性骨质疏松骨折的效果往往不理想,因为缺乏 VD 的现象并不常见,但作为辅助治疗,足够的钙和 VD 对于保持最佳治疗效果却是必要的。

2.3 锶制剂

Strontium ranelate(SR)是有机锶制剂,是一种新颖的抗骨质疏松药,能够选择性促进前成骨细胞的供应和增加基质形成来刺激骨形成,通过抑制破骨细胞的分化和活动降低骨吸收,一项脊柱骨质疏松的治疗实验,3 年内新的骨折发生率减低了 41%,非脊柱骨折的 16% 和股骨颈骨折的 36%,对于年龄大于 74 岁地骨质疏松患者,SR 作为单一疗法对脊柱和股骨颈骨折地预防治疗是安全有效的^[21]。而且 SR 的治疗能够持续增加 BMD,并且 3 年中效果并没减弱,可以作为一个长期治疗,它在抗脊柱和非脊柱骨折的有效性和长期的安全性使它可作为治疗骨质

疏松的一线治疗药物^[22]。

3 骨形成促进剂

3.1 甲状旁腺素

甲状旁腺素(PTH)是参与骨代谢及骨转换的重要激素之一,PTH(1-34)片段目前已成为重要的骨形成促进剂,PTH 与受体结合后,通过活化 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 及钙离子依赖的蛋白激酶 C 信号传导途径发挥生物作用。PTH(1-34)已经被应用在美国和欧洲的许多国家,以 20 μg/d 治疗 18 个月,可增加脊柱 BMD 大约 10%,降低脊椎骨折的 65% 和非脊椎骨折的 53%,而且能够改善骨结构,用 PTH(1-34)治疗 1 个月,在骨及骨膜表面就形成新骨,而且有潜在的增加骨的直径作用^[23]。PTH 间歇给药治疗是一个有效的方法,它在骨的合成代谢上占优势,骨细胞培养、动物模型及组织学研究表明,PTH 的效应在骨生成和骨再吸收上,间歇给药 PTH 主要增加小梁骨,更重要的是小梁骨和骨皮质微结构参数的改良^[24]。Chuengsamarn^[25] 认为睡前给 PTH 加补钙的方法倾向于减轻骨吸收,由于夜间 PTH 血浆水平比餐后补钙者高,治疗效果较好。

hPTH 新型制剂 teriparatide 已于 2001 年被 FDA 批准用于绝经后妇女和男性骨质疏松治疗。hPTH 虽有广阔应用前景,但其作用机制,合理有效给药时间、剂量、剂型及药物对皮质骨生物力学影响等方面,特别对老年患者的最小有效剂量、长期应用的安全性、骨组织对 hPTH 的抵抗、与其他药物联合应用、连续注射和周期注射效果的比较、以及对内源性 hPTH 分泌的影响等仍有待继续深入研究^[26]。

4 中药

很多中药具有明显的抗骨质疏松作用,其中淫羊藿作为一种传统中药,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效。朱志刚等^[27] 研究发现淫羊藿总黄酮(HEF)可促进去卵巢大鼠 I 型骨胶原蛋白的合成,抑制其水解吸收从而提高大鼠骨 BMD,改善骨质量。而且研究已经证实 HEF 可通过促进骨组织中 Cbfa1 的表达而诱导骨形成。Cbfa1 是近来发现的对成骨细胞分化和成熟起关键作用的转录因子,能激活成骨细胞特异基因骨钙素、骨涎蛋白、骨桥蛋白和成骨细胞 I 型胶原基因的转录。而这些作用对促进骨形成和抑制骨吸收都具有重要意义。

田全等^[28] 对另外一种中药葛根的提取物葛根素的研究表明:经葛根素治疗 7w 后,大鼠腰椎弹性

模量呈剂量依赖性增加,明显高于去卵巢组大鼠,提示葛根素可提高骨组织的内硬度,对预防腰椎压缩性骨折可能有益。

鲍君杰等^[29]对蛇床子总香豆素的成份之一蛇床子素对去卵巢大鼠骨质疏松研究发现,蛇床子素能提高去卵巢大鼠股骨骨密度,防止骨质疏松的发生,其作用机制可能与增加血清 CT,转化生长因子(TGF- β_1)和骨钙素(BGP)含量等有关,TGF- β_1 是一种多功能生长因子,对骨的修复和重建有重要作用,BGP由成骨细胞合成和分泌,是一种非胶原蛋白,其主要生理功能是维持骨的正常矿化速率,抑制异常羟基磷灰石结晶形成,说明蛇床子素具有抑制骨吸收、促进骨形成,对预防和治疗骨质疏松有重要意义。但以上几味中药的抗骨质疏松作用仍需要进一步研究和通过临床试验检验其效果。

在过去的几年里随着新药的效能和利用度的改进,对骨质疏松的治疗有了长足的进步。在实践中,我们提倡用药要实行个体化,不仅要根据患者所处的病理阶段和患者的脊柱或非脊柱骨折的危险程度来选择用药,而且要根据脊柱和非脊柱所选择的重点来考虑,以及我们还要根据患者的经济情况以及费用与效能的情况^[9]。在费用-效能比上,BP类药物在治疗65岁以上的骨质疏松妇女上具有最佳,主要降低非脊柱骨折,钙剂和 raloxifene 不佳,主要是它们在降低非脊柱骨折上不明显,尽管 PTH 在降低非脊柱骨折上显示良好,但高额的花费限制了它的广泛使用^[30]。

更重要的是我们也不能忽视锻炼的作用,老年人保持体育锻炼不仅对维持骨量至关重要,而且能够改善肌肉的协调平衡能力,这对防止跌倒有决定性意义。所以我们不能把重点仅放在药物治疗上,我们更应该提倡体育锻炼,因为在预防跌倒而引起的骨折方面是最有效的^[31]。

【参 考 文 献】

- [1] Richman S, Edusa V, Fadiel A, et al. Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause*, 2006, 13(1):148-155.
- [2] Verit FF, Oguz H, Ozkul Y, et al. Long-term effects of tibolone on ocular functions in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*, 2007, 275(4):255-261.
- [3] 张兆强,刘浩宇,刘锡仪.尼尔雌醇对去卵巢大鼠骨矿盐代谢的影响. *中国临床康复*, 2004, 8(2):282-283.
- [4] 肖新华,廖二元,胡平安,等.尼尔雌醇对人成骨样 MG 63 细胞护骨素和骨钙素基因表达的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(1):56-58.
- [5] Fowler AW. Treatment of postmenopausal osteoporosis Exercise was not mentioned. *BMJ*, 2005, 330(7505):1449.
- [6] 那晓琳,刘晓华,崔洪斌.大豆异黄酮对去卵巢大鼠骨力学性能的影响. *中国公共卫生*, 2004, 20(3):265.
- [7] Wu J, Oka J, Tabata I, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(5):780-789.
- [8] Huang HY, Yang HP, Yang HT, et al. One-year soy isoflavone supplementation prevents early postmenopausal bone loss but without a dose-dependent effect. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(8):509-517.
- [9] Reginster JY. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ*, 2005, 330(7505):859-860.
- [10] Reginster JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 443:48-54.
- [11] McClung MR, Siris E, Cummings S, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. *Menopause*, 2006, 13(3):377-386.
- [12] Russell RG. Related Articles, Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 2007, 119 (Suppl 2):S150-S162.
- [13] Rizzoli R. Long-term outcome of weekly bisphosphonates. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 443(2):61-65.
- [14] Hashimoto J. Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism: Ibandronate. *Clin Calcium*, 2007, 17(1):11-17.
- [15] Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, et al. A single zoledronic acid infusion reduced bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*, 2007 Feb 8, [Epub ahead of print].
- [16] Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med*, 2000, 109(4):267-276.
- [17] 邵利民.氨基酸螯合钙治疗老年妇女骨质疏松症临床对比观察. *实用妇科杂志*, 2004, 20(4):254.
- [18] Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2006, 333(7572):775.
- [19] Porthous J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*, 2005, 330(7498):1003.
- [20] France RM. Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2006, 9(1):13-17.
- [21] Tournis S, Economopoulos D, Lyritis GP. Strontium ranelate: a novel treatment in postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1092:403-407.
- [22] Burlet N, Reginster JY. Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 443(2):55-60.

(下转第 405 页)

(上接第 439 页)

- [23] Lindsay R, Zhou H, Cosman F, et al. Effects of a One-Month Treatment With PTH (1-34) on Bone Formation on Cancellous, Endocortical, and Periosteal Surfaces of the Human Ilium. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(4): 495-502.
- [24] Thomas T. Intermittent parathyroid hormone therapy to increase bone formation. *Joint Bone Spine*. 2006, 73(3):262-269.
- [25] Chuengsamarn S, Suwanwalaikorn S. Comparing the effect of short term post meal and bedtime calcium supplementation on the C-terminal telopeptide crosslinks and PTH levels in postmenopausal osteopenic women. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(1):S12-S20.
- [26] 郭世拔.骨质疏松症的药物治疗及其理论基础. *中华骨科杂志*, 2004, 24(11):694.

- [27] 朱志刚,宋利格,张秀珍.淫羊藿总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 I 型胶原代谢及组织蛋白酶 K 表达的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(3): 213-217.
- [28] 田泉,汤旭磊,白孟海,等.葛根素对去卵巢大鼠骨质疏松和血脂的作用. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(7):543-545.
- [29] 鲍君杰,谢梅林,周佳,等.蛇床子素预防去卵巢大鼠骨质疏松形成的实验研究. *中国药理学杂志*, 2006, 41(3):193-195.
- [30] Pfister AK, Welch CA, Lester MD, et al. Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women. *South Med J*, 2006, 99(2):123-131.
- [31] Fowler AW. Treatment of postmenopausal osteoporosis: exercise was not mentioned. *BMJ*, 2005, 330(7503):1449.

(收稿日期:2006-12-08)