

选择性雌激素受体调节剂在绝经后骨质疏松症治疗中作用的研究进展

吴洁 刘忠厚

中图分类号: R711.59 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)11-0831-09

摘要: 选择性雌激素受体调节剂(SERMs)是一类结构不同的化合物,能与靶器官细胞内的雌激素受体结合而发挥雌激素受体激动剂和拮抗剂的作用。他莫昔芬目前临床上用于进展型乳腺癌的治疗,它还能抑制骨丢失,雷诺昔芬是唯一在世界范围内被用于预防和治疗绝经后骨质疏松症及椎体骨折的药物,尽管如此,SERMs有潜在的副作用。拉索昔芬是一类新的 SERM 分子,与过去的 SERMs 相比具有更潜在的效用,目前在 III 期临床研究阶段。

关键词: 选择性雌激素受体调节剂;骨质疏松症

Advances of selective estrogen receptor modulators on the therapy of postmenopausal osteoporosis WU Jie, LIU Zhonghou. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: Selective estrogen receptor modulators(SERMs) are structurally different compounds that interact with intracellular estrogen receptors in target organs as estrogen receptor agonists and antagonists. Tamoxifen is currently used to treat advanced breast cancer and also have beneficial effects on bone mineral density in postmenopausal women. Raloxifene is the only SERM approved worldwide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis and vertebral fractures. However, SERMs may also be responsible for some potentially very serious adverse effects, such as thromboembolic disorders and, in the case of tamoxifen, uterine cancer. These adverse effects represent a major concern given that long-term therapy is required to prevent osteoporosis. Lasofoxifene, which is a new SERM molecule with potential greater efficacy and potency than previous SERMs, are currently under investigation for phase III trials in the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Selective estrogen receptor modulators; Osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis)是低骨量和骨的微细结构破坏为特征,导致骨脆性增加及易发生骨折的一种全身代谢性骨骼疾病。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)定义骨质疏松是一种以骨强度受损,骨组织显微结构退化(松质骨骨小梁变细、断裂、数目减少;皮质骨多孔,变薄)和骨折危险性增加的骨骼疾病,骨强度是骨密度和骨质量的综合反映^[1]。骨质疏松症分为继发性和原发性,继发性骨质疏松症是由某些疾病所致,约占 10%,原发性骨质疏松症则是随年龄增长而发生,与激素

分泌减少有关,约占 90%,其中以绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis)最为常见。绝经后骨质疏松症是由于绝经后雌激素缺乏而引起的破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的不平衡发生的骨质疏松症和骨折。有文献报道 65 岁以上的女性在 1990 年为 1.88 亿,预计到 2015 年,将达到 3.25 亿,在今后的几年内骨质疏松性骨折的发病率将会急剧增加,在美国 40% 的妇女在 80 岁时将发生至少 1 次椎骨骨折^[2]。对于绝经后骨质疏松症来说,激素替代治疗(hormone replacement therapy,HRT)是传统的作为绝经后妇女防治骨质疏松性骨折的金标准方法^[3],防止骨丢失^[4,5],并且降低骨折的发生率^[6,7]。此外 HRT 还能改善绝经症状和预防结肠癌^[8,9]。然而,HRT 尤其是长期使用时会增加乳腺癌的危险性增加^[10],在不添加孕激素的情况下,子宫

作者单位: 210029 南京市,南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院妇产科(吴洁),100102 北京市,中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚)

通讯作者: 吴洁,Email:jie.wuyale@gmail.com

内膜癌的危险性增加^[11-15],其他副作用还包括液体潴留、乳房胀痛、头痛及阴道不规则流血。这些不良反应限制了 HRT 的应用,目前只是将 HRT 作为控制绝经症状的一种短期的治疗方法^[16]。因此研究具有抗骨质疏松作用的其他药物是当前瞩目的问题,寻求一种能与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合的物质,通过选择性地与受体结合,影响雌激素受体与基因调节序列的结合,一方面保留雌激素对骨的保护作用,另一方面又可避免长期应用可能对某些器官和组织产生副作用,这就是选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)。笔者现将 SERMs 的作用机制及在预防和/或治疗绝经后骨质疏松症的研究进展作一综述。

1 SERMs 的分类及作用机制

SERMs 是指那些具有拟雌激素作用和抗雌激素作用的结构多样的人工合成的非甾体化合物,通过与雌激素受体的高度结合,选择性地作用在不同靶组织的雌激素受体的激动剂和拮抗剂,在某些部位(如肿瘤)起到阻断雌激素受体的作用,而在其他部位(如骨骼)则起到刺激雌激素受体的作用^[17]。SERMs 的这种组织特异性使它对骨骼、子宫、乳腺等存在不同的作用,从而发挥雌激素的有益效果,而又尽可能降低了对生殖系统的刺激, SERMs 的组织选择性与其结构有密切关系^[18, 19]。

1.1 SERMs 的分类

SERMs 根据其化合物的结构可分为以下几大类^[20, 21]:①三苯乙烯的衍生物,以他莫昔芬(tamoxifen, TAM)为代表,其他如托瑞米芬、屈洛米芬也为第一代 SERM。②苯并噻吩类,以雷诺昔芬(raloxifene, RAL)为代表的第二代 SERM。③苯并吡喃类,以左美洛昔芬为代表,也是第二类 SERM;而 Ospemifene 和拉索昔芬(Lasofixifene, LAS)为第三代 SERM。④其他类型主要有雌二醇类衍生物和哌啶类化合物、黄酮类化合物以及蒽醌类化合物等。所有的 SERMs 在结构上均是由一个母核和一条支链组成,该支链是决定 SERMs 性质的主要部位。

他莫昔芬是最早人工合成的 SERM,临床上用于乳腺癌的治疗,它还能选择性与骨细胞上雌激素受体结合而在骨组织发挥弱雌激素激动剂的作用,抑制骨丢失,但由于他莫昔芬长期应用可导致子宫内膜增生及子宫内膜癌,所以临床上不把它作为骨质疏松的预防和治疗用药^[22, 23]。雷诺昔芬在临床上被用于绝经后骨质疏松症的防治,它在骨和心血管

系统具有雌激素样的作用,提高骨矿物质密度及降低血清胆固醇,同时对子宫及乳腺有抗雌激素的作用,即不刺激子宫和乳腺,长期用药还有降低乳腺癌的报道^[24]。Ospemifene 和拉索昔芬目前还在 II 和 III 期的临床研究阶段。

1.2 雌激素受体的分布与绝经后骨质疏松症

雌激素受体是核受体超家族成员之一^[25],位于胞浆和胞核内,具有转录因子的作用。1986 年 Green 等^[26]从人乳腺癌细胞中发现并克隆了第一种雌激素受体(ER α),人类 ER α 基因位于第 6 号染色体的长臂上,由 140Kb 以上的碱基对组成,包括 8 个外显子和 7 个内含子。ER α 由 595 个氨基酸组成,分子量为 66Ku。1996 年 Kuiper 等^[27]从大鼠的前列腺和卵巢中发现并克隆出另一种雌激素受体(ER β),同年 Mosselman 等^[28]克隆出人源性 ER β ,人类 ER β 基因位于第 14 号染色体,由 40Kb 碱基、485 个氨基酸组成,分子量为 54Ku。

ER α 、 β 在全身各组织中分布广泛,在人体的中枢神经系统、血管、乳腺、子宫、骨、肺、肾、肠、卵巢、前列腺、膀胱等部位均有表达^[29],但它们在组织中的分布大不相同,即使在同一组织中也经常表现为雌激素受体的亚型在不同细胞类型中的表达。提示雌激素受体的这两种亚型可能有着不同的生物学作用,对基因的调控可能也存在着一定的选择性。ER α 、 β 的 DNA 结合区的氨基酸 97% 相同,而在配体结合区只有 59% 相同,说明在与配体结合的特异性方面,两种雌激素受体有着明显的差异,而且两种雌激素受体在组织分布上也有差异,生殖器官以 ER α 为主,非生殖系统则以 ER β 为主^[30]。

雌激素发挥其生物学作用是通过雌激素与靶细胞的细胞核受体结合,改变雌激素受体的构型,使其从非活化状态变成活化状态,从而使雌激素受体与靶基因的启动位点结合,启动靶基因转录。雌激素水平降低是绝经后骨质疏松症发病的首要原因,研究证实雌激素受体存在于成骨细胞和破骨细胞中^[31, 32],在松质骨中 ER β 表达占优势,而在皮质骨中则以 ER α 为主^[27]。当体内雌激素水平降低时,雌激素受体的数量和功能均降低,因而易发生骨质疏松症,给予雌激素治疗,雌激素与成骨细胞和破骨细胞上雌激素受体结合,直接抑制破骨细胞的溶酶体活性,调节成骨细胞产生细胞素,起到防止骨丢失和降低骨折发生率的作用^[4-7],但由于雌激素用药的副作用使 HRT 的应用受到一定的限制^[10-15]。体外研究发现雌激素对成骨细胞的作用可能是通过调节骨

基质蛋白、细胞因子和转录因子的产生来实现的^[33]。

1.3 SERMs 的作用机制

SERMs 通过与雌激素受体两种亚型的结合而发挥生物学作用。经典途径是雌激素受体与其配体结合后构象发生变化,形成复合物向核内扩散,活化的雌激素受体形成二聚体,随后与靶基因上的雌激素反应元件结合,影响细胞的增殖和分化。然而经典途径不足以解释 SERMs 作用的复杂多样性,目前对 SERMs 的选择性组织多样性的解释主要涉及 SERMs 的自身特性、细胞内雌激素受体两种亚型的表达、共调因子、靶基因启动子结构、细胞内信号通路、非基因效应以及雌激素受体相关受体等多方面的因素。

①与雌激素受体的不同表达水平有关。雌激素受体的靶组织表达不同,可形成不同浓度的同二聚体和异二聚体。有学者研究发现雌二醇分别调节两种骨肉瘤细胞 U2OS-ER α 和 U2OS-ER β 的基因表达,只有 38 种基因(17%)是两者共同表达的,而雷诺昔芬和他莫昔芬可调节 27% 的基因共同表达,远高于前者,说明雌激素受体亚型影响细胞对雌二醇和 SERMs 的反应^[34]。②与雌激素受体的构型改变有关。MacGregor 等^[35]的研究结果显示,17- β 雌二醇及雷诺昔芬与雌激素受体结合后引起了受体的不同构型,从而产生不同的转录效应进而引起组织的不同效应。雷诺昔芬与雌激素受体结合后,其侧链与雌激素受体第 351 位天门冬氨酸相互作用改变了雌激素受体羧基端构型,能使其 AF-2 结构域不能激活雌激素反应元件驱使基因转录,通过阻断 AF-2 活性来阻断雌激素作用。③ SERMs 的自身特性。SERMs 可能通过自身结构变化,或在不同的组织中与不同的雌激素受体亚型结合后而产生的结构变化,以及与雌激素受体结合后通过各细胞间的相互影响,在不同的组织和部位发挥不同的生理效应。有研究结果表明,雌激素受体与雌激素或具有雌激素特性的物质结合后,可激活多个位于 DNA 上的应答素,如雌激素应答素及雷诺昔芬应答素,通过应答素来调节基因的转录,影响蛋白质的合成^[36]。④其他因素。如组织中共调节因子表达水平的不同、细胞内信号通路及靶基因的启动子元件等。

2 SERMs 用于绝经后骨质疏松症的研究

绝经后雌激素水平下降是绝经后骨质疏松症发病的主要原因,当血 E2 低于 40~80 pg/mL 时,妇女可发生骨丢失。绝经 5 年内,雌激素下降速度最快,

骨丢失率最多,年丢失率平均为 5%,绝经 5 年后,雌激素下降速度减慢,骨丢失率也减慢到每年约 1%。补充雌激素后,骨吸收和骨形成可望恢复至绝经前状态,使骨密度保持稳定甚至增加。对于有症状的妇女绝经早期使用雌激素替代治疗,既能缓解绝经期症状,又能阻止骨量的快速丢失,同时既往认为 HRT 对心血管起着一定的保护作用,但在 2002 年及 2003 年美国妇女健康倡议活动(Woman's Health Initiative, WHI)研究单一的雌激素的 HRT 并不能改变更年期女性的慢性心血管疾病的发生率^[3],且 HRT 对心脑血管事件的发生有更高的风险^[37,38]。综合考虑长期 HRT 对妇女的健康风险超过了收益,因此,目前将 HRT 作为控制绝经症状的药用^[16],并要注意用药的个体化。SERMs 成为预防和治疗绝经后骨质疏松症的替代方法之一。

第一代 SERMs 以他莫昔芬为代表,他莫昔芬对绝经后骨质疏松症有一定的治疗作用。Frolik 等^[39]研究了他莫昔芬对去卵巢大鼠骨生化指标的影响,并与雷诺昔芬及雌激素等进行了比较,结果发现他莫昔芬在用药 1 周可降低尿羧基末端肽 6%,3 周可降低 18%,说明他莫昔芬可以降低去卵巢大鼠骨质疏松模型的高骨转换状态,达到治疗骨质疏松的目的。Rosen^[40]报道绝经前妇女应用他莫昔芬治疗后腰椎和股骨颈骨密度显著下降,而绝经后妇女应用他莫昔芬后骨密度有轻度上升。有学者研究了在绝经后妇女中用他莫昔芬 20 mg/d 治疗 3 年,观察他们骨密度的变化,结果显示他莫昔芬组腰椎的骨密度下降了 1.7%($P = 0.048$),股骨颈骨密度下降了 0.9%($P = 0.04$)^[41]。Love 等^[42]对 140 名绝经后妇女进行了随机安慰剂对照组的试验研究,绝经后妇女使用他莫昔芬 2 年后,与对照组比较腰椎的骨密度增加不明显,继续用药至 5 年,结果发现他莫昔芬组腰椎的骨密度增加了 0.8%,而安慰剂组下降了 0.7%($P = 0.06$);但骨钙素水平在他莫昔芬组明显下降,与对照组比较差异显著($P = 0.005$),提示他莫昔芬在绝经后妇女用药 5 年以上可保持腰椎的骨密度。

第二代 SERMs 以雷诺昔芬为代表,也是目前研究最多的一种 SERM,美国食品药品监督管理局已批准雷诺昔芬可用于绝经后骨质疏松症的预防和治疗。雷诺昔芬在骨组织中发挥雌激素样作用,不仅抑制破骨细胞的骨吸收作用,而且有促进成骨细胞的成骨作用^[43]。Kristensen 等^[44,45]研究发现雷诺昔芬和乙炔雌二醇均可减低去卵巢大鼠骨质疏松症模型的

高骨转换状态,减少胫骨、股骨及腰椎松质骨小梁的重吸收及骨量的丢失^[46],增加骨密度^[20],从而有效防止急剧骨丢失的发生。Kanis 等^[47]研究结果显示,绝经后妇女随机分组,分别给予雷诺昔芬 60 mg/d 或 120 mg/d 口服,共治疗 4 年,两个治疗组与安慰剂组比较,均明显降低了脊柱骨折的发生率。Meunier^[48]及 Lufkin 等^[49]也发现了类似的研究结果。

雷诺昔芬多种研究结局的评价(multiple outcomes of raloxifene evaluation, MORE)为随机、双盲、多中心的一项研究,对来自于 25 个国家 180 个中心 7705 名绝经 2 年以上的妇女进行了研究,将研究对象随机分为雷诺昔芬 60 mg/d 组、雷诺昔芬 120 mg/d 组及安慰剂组,每一组均服用元素钙和钙化醇,随诊观察他们的骨密度、骨转换指标及新骨折的发生率。用药 36 个月后,雷诺昔芬 60 mg/d 和 120 mg/d 组的骨密度与安慰剂组相比均有显著的提高,前者股骨颈和椎体的骨密度分别增加了 2.1% 和 2.6%,后者股骨颈和椎体的骨密度分别增加了 2.4% 和 2.7%,但雷诺昔芬对骨密度和骨转换率的作用不如双膦酸盐和雌激素显著;在雷诺昔芬 60 mg/d 和 120 mg/d 组的血骨钙素和尿羧基末端肽排泄率与安慰剂组相比均有降低,有统计学意义,降低范围分别为 26.3%、31.1% 和 34%、31.5%,这说明长期服用雷诺昔芬是通过降低骨转换率、增加骨量来达到预防骨丢失的目的^[50]。另外 MORE 研究中也同时发现服用雷诺昔芬可降低椎体骨折的发生率,服用雷诺昔芬 60 mg/d 组新椎体骨折的发生率逐年递减,1 年后椎体骨折的发生率降低 68%,2 年后椎体骨折的发生率降低 46%,3 年后椎体骨折的发生率降低 41%,4 年后椎体骨折的发生率降低 39%。另一学者观察了服用雷诺昔芬 60 mg/d、150 mg/d 5 年后又停药的绝经后骨质疏松妇女 1 年的骨密度,发现长期使用雷诺昔芬可明显增加骨量,但停药后 1 年椎体的骨密度又有明显降低,降低率分别为雷诺昔芬 60 mg/d 组为 2.4%、雷诺昔芬 150 mg/d 组为 2.6%,对照组为 1.6%,说明雷诺昔芬不能阻止停药后骨量的丢失^[51]。

1998 年的 RUTH 试验(Raloxifene Use for The Heart)是对来自 26 个国家的 10101 患有冠心病或有多个冠心病危险因素绝经后妇女的一项研究,将研究对象随机分为雷诺昔芬 60 mg/d 组 5044 例和安慰剂组 5057 例,随访 5.6 年,发现雷诺昔芬组的椎体骨折发生率明显低于安慰剂组,临床椎体骨折发生率分别为 64 和 94 例,但非椎体骨折发生率两组

差异无统计学意义^[52]。Sambrook 等^[53]做了一研究,通过对骨密度降低的绝经后妇女分别采用雷诺昔芬、阿仑磷酸盐、倍美力及安慰剂治疗 12 个月后,结果发现雷诺昔芬可降低骨转换率,提高腰椎及髌部的骨密度,但作用效果不如阿仑磷酸盐和倍美力。

第三代 SERMs 以拉索昔芬为代表,结构与第一代他莫昔芬、第二代雷诺昔芬不同,与其他 SERMs 一样,拉索昔芬可以特异性地与雌激素受体结合,且有较高的亲和力而发挥雌激素样作用^[54]。有研究报道^[55],与其他 SERMs 比较,拉索昔芬可明显改善口服的生物利用度。有一项动物实验结果显示,拉索昔芬的生物利用度为 $(62 \pm 18)\%$,而雷诺昔芬的生物利用度仅为 $(10 \pm 2.5)\%$ 。几个体内、外的实验研究评价了拉索昔芬在骨组织中的雌激素受体激动剂作用,与雌二醇类似,拉索昔芬可以诱导细胞凋亡和 P53 基因的表达,从而减少破骨细胞的数目,骨破坏减少,增加骨量^[54]。在 OVX 大鼠模型中,拉索昔芬可以有效地保护去卵巢鼠的骨丢失^[56],同样的 OVX 大鼠模型进行长时间的观察研究,发现拉索昔芬能维持骨保护作用而没有出现较大的副作用,且生化实验证明拉索昔芬还能保护因雌激素缺乏而引起的骨强度的降低^[57]。拉索昔芬在绝经后妇女 II 期和 III 期的临床研究结果与临床前研究结果一致,显示拉索昔芬在不同部位均能明显增加骨密度^[58,59]。

Moffett 等^[58]在 394 名绝经后妇女中进行了 1 年的 II 期临床研究,评价了拉索昔芬与钙剂和维生素 D 对骨密度及骨转换指标的作用,拉索昔芬采用了 0.017 mg/d、0.05 mg/d、0.15 mg/d 和 0.5 mg/d 4 种剂量。在治疗半年后,与钙剂和维生素 D 组比较,0.15 mg/d 和 0.5 mg/d 治疗组明显维持了椎骨的骨密度($P < 0.008$);在治疗 1 年后,所有拉索昔芬治疗组都显示了这种有利的作用($P < 0.001$)。总之,接受拉索昔芬治疗的妇女中 85%~98% 的人在 1 年后骨密度增加或骨密度没有减少。近年有一个关于拉索昔芬双盲安慰剂对照的 III 期临床试验^[59],1907 名绝经后妇女被随机分组,分别接受拉索昔芬 0.025 mg/d、0.25 mg/d、0.5 mg/d 和安慰剂治疗两年,所有研究对象都服用钙剂和维生素 D。拉索昔芬治疗半年后,与安慰剂组比较,均明显增加了骨密度和降低了骨转换指标;在治疗的第 6 个月、12 个月和 24 个月,与钙剂和维生素 D 治疗的安慰剂组比较,所有拉索昔芬治疗组均明显增加了腰椎和髌骨的骨密度;且拉索昔芬治疗组的骨活检结果正常。

3 SERMs 对乳腺及子宫的作用

3.1 对乳腺的作用

雌激素刺激乳腺上皮细胞增生,不管是内源性还是外源性的雌激素均与乳腺癌的发病机理相关,乳腺癌被认为是一种激素依赖性肿瘤。既往研究认为 HRT 治疗可增加乳腺癌的发病率,但目前研究意见为 HRT 可能使处于乳腺癌前期的乳癌发展为癌,但不会导致新乳癌的发生^[60]。尽管 HRT 是否增加乳腺癌还存在争议,但更多研究者认为 SERMs 可选择性与乳腺上雌激素受体相结合发挥抗雌激素样的作用,是一种对乳腺较为安全的药物,甚至有降低乳腺癌的报道^[24]。

第一代 SERM 他莫昔芬是最早人工合成的临床上用于治疗乳腺癌的药物。多数学者报道他莫昔芬能预防和治疗雌激素受体阳性的乳腺癌并抑制了高危因素的侵入性乳腺癌的发展,但对雌激素受体阴性的乳腺癌无作用^[61,62];而且他莫昔芬不仅能有效治疗雌激素受体阳性的乳腺癌,而且还可作为乳腺癌的化学预防用药。BCPT(The Breast Cancer Prevention Trial)试验对 13388 例妇女随机双盲分为他莫昔芬 20 mg/d 治疗组 6681 例和安慰剂组 6707 例,治疗 5 年后,他莫昔芬组发生浸润性乳腺癌风险下降 50%,发生非浸润性乳腺癌的风险降低 49%^[63]。RMH(The Royal Marsden Hospital)试验^[64,65]是检查他莫昔芬在有乳腺癌高危因素的绝经前和绝经后妇女中乳腺癌发生率的一项研究,将有乳腺癌家族史的 30~70 岁的妇女随机分为他莫昔芬治疗组和安慰剂对照组,治疗 5~8 年后,他莫昔芬治疗组浸润性乳腺癌发病率明显低于对照组,其中雌激素受体阳性的乳腺癌发病率更低。Italian 等^[66,67]试验研究(The International Breast Cancer Intervention Study)发现他莫昔芬和安慰剂组总的乳腺癌发生率没有明显差异,但对数据进行回顾性分析研究发现他莫昔芬组明显降低雌激素受体阳性的乳腺癌发生率($P=0.003$),但对雌激素受体阴性的乳腺癌两组相比无明显差异。IBIS-I(The International Breast Cancer Intervention Study)研究发现他莫昔芬治疗 50 个月后,可以使得发生乳腺癌的风险下降 32% (95% 的可信区间 8%~50%, $P=0.013$),主要是降低了雌激素受体阳性的乳腺癌发生率,而对雌激素受体阴性的浸润性乳腺癌发生率无影响^[68]。

第二代 SERM 雷诺昔芬最初是作为治疗乳腺癌而合成的,其在乳腺组织中与雌激素受体结合,阻断

雌激素诱导的 DNA 转录,从而拮抗了雌激素的促乳腺癌的作用。Cripian 等^[69]对去卵巢大鼠使用雷诺昔芬处理,结果发现雷诺昔芬不促进乳腺增生,与对照组相比萎缩的末端导管小叶单元与绝经后的正常乳腺相似。在 MORE^[50]的研究中,雷诺昔芬组 5129 例研究对象 3 年后有 13 例发生了乳腺癌,而对照组 2576 例有 27 例发生乳腺癌,受试者发生浸润性乳腺癌的风险率可降低 76%,其中雌激素受体阳性的乳腺癌发生的危险性下降 90%,雌激素受体阴性的乳腺癌发生的危险性无明显改变。CORE^[70]研究结果显示,雷诺昔芬发生浸润性乳腺癌的风险率比安慰剂组下降 66%(风险比 0.34, 95% 的可信区间 0.22~0.50),比他莫昔芬减少约 40%。而且,无论以前是否接受过激素替代治疗,雷诺昔芬降低乳腺癌的风险效果都是显而易见的(使用过激素疗法者降低 71%,没有使用者降低 64%, $P=0.618$)。STAR 实验^[71]是 200 个临床中心参与的一项研究,选取 5 年内乳腺癌风险 > 1.66% 的 35 岁以上的绝经后妇女,同时未服用相关药物及其他研究条件,随机分为口服雷诺昔芬 60 mg/d 9745 例和他莫昔芬 20 mg/d 9726 例,随访 5 年以上,发现降低浸润性乳腺癌风险的作用相同(分别发生 168/9745 例和 163/9726 例, $RR=1.02$, 95% CI 0.82~1.28);降低非浸润性乳腺癌风险的作用稍弱(分别为 80/9745 和 57/9726, $RR=1.40$, 95% CI 0.98~2.00)。

拉索昔芬同第一、二代 SERMs 一样在乳腺上具有抗雌激素样作用,其在 MCF-7 乳腺癌细胞中显示抗肿瘤作用^[72]。Davidson 等^[73]对 1907 例(年龄 40~75 岁)绝经后妇女随机分为拉索昔芬治疗组和安慰剂组,治疗 24 个月后发现,拉索昔芬组与对照组比较无论是乳腺 X 线造影检查的乳腺密度还是乳房疼痛均未增加。

3.2 对子宫的作用

第一代 SERM 他莫昔芬对子宫起雌激素样作用。大量的文献报道他莫昔芬使绝经后肌瘤增大,不规则阴道流血增多,内膜增生,患子宫内膜癌的风险明显增高等^[74]。正因为他莫昔芬增加了子宫内膜癌的风险,尽管它在骨组织也有雌激素样的作用,对绝经后骨质疏松症有一定的治疗效果,但仍然不作为绝经后骨质疏松症的治疗药物。

第二代 SERM 雷诺昔芬与雌激素和他莫昔芬相比,对子宫内膜缺乏雌激素样的活性,而表现为拮抗雌激素的作用或中和作用^[75],不增加子宫内膜的厚度,也不增加子宫内膜癌的发生率,同时雷诺昔芬可

能有利于抑制子宫肌瘤增长,抑制子宫内膜异位症的复发和内膜生长,降低子宫内膜癌的风险^[74]。Fugere 等^[76]对 136 例绝经妇女随机分为雷诺昔芬治疗组和 HRT 治疗组,24 个月后观察子宫内膜组织形态学的变化,结果内膜活检发现雷诺昔芬治疗组和 HRT 组的正常绝经后子宫内膜分别是 94.4% 和 78.7%。在 MORE^[50]的 3 年研究中,60 mg/d 雷诺昔芬治疗组 2259 例研究对象有 4 例新发生了子宫内膜癌,120 mg/d 雷诺昔芬治疗组 2277 例中有 2 例新发生了子宫内膜癌,对照组 2292 例有 4 例新发生了子宫内膜癌;阴道出血在 60 mg/d,120 mg/d 雷诺昔芬治疗组和对照组中分别为 3.4%、2.8% 和 3.1%,无统计学的差异,阴道超声检查未发现雷诺昔芬治疗组有明显的子宫内膜增生。STAR 实验^[71]有 200 个临床中心参与,选取 5 年内乳腺癌风险 > 1.66% 年龄在 35 岁以上的绝经后妇女,同时未服用相关药物及其他研究条件,随机分为口服雷诺昔芬 60 mg/d 9745 例和他莫昔芬 20 mg/d 9726 组,随访 5 年以上。每组发生子宫内膜癌的风险均较低(分别为 23/9745 和 36/9726,RR = 0.62,95% CI: 0.35 ~ 1.08)。

第三代 SERM 拉索昔芬与雌激素和其他 SERM 如他莫昔芬相比,似乎对子宫内膜没有雌激素样的作用^[73]。在一项去卵巢大鼠的实验中,给予拉索昔芬剂量在 1 ~ 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 之间,未发现其对大鼠的子宫产生明显的增生作用^[55]。Ke 等^[77]将 5 月龄的去卵巢大鼠随机分为拉索昔芬 100 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$,17 α 炔雌醇 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$,拉索昔芬加炔雌醇结合组、去卵巢组及假手术组,药物治疗 28 天,检查子宫湿重。结果发现炔雌醇组子宫湿重与假手术组相比无统计学意义,而拉索昔芬组子宫湿重与去卵巢组相比略微升高,而结合组子宫湿重与单独用拉索昔芬相比无统计学意义,这表明拉索昔芬对于子宫发挥抗雌激素样作用。但关于拉索昔芬对子宫内膜的中性作用还需要长期的研究来证实。

4 SERMs 的副反应

第一代 SERM 他莫昔芬虽然对骨有一定的保护作用,但其在心血管、子宫及肝脏中起着雌激素激动剂的作用,引起子宫内膜癌和静脉血栓,故其不应用于绝经后骨质疏松症的治疗。1993 年美国耶鲁肿瘤中心 Magriples 等^[78]一项大型随机试验中显示,因乳腺癌服用他莫昔芬的患者,其中 67% 的人子宫内膜显示为高级别病变(3 级腺癌)或者是高危组织学类型(浆液性乳头性、透明细胞型、混合性中胚层肿

瘤)对照组内膜病变者只占 28%。最新有研究报道 SERMs 类物质能损伤树突状细胞,影响免疫功能^[79]。他莫昔芬可能对人体骨髓也有毒性作用,如将雷诺昔芬与 5-Fu、他莫昔芬合用治疗乳腺癌,可能会抵抗他莫昔芬对人体骨髓的毒性作用^[80]。

第二代 SERM 雷诺昔芬最常见的副反应为潮热和下肢痉挛及静脉血栓栓塞。发生潮热的主要机制是雷诺昔芬在调控血管舒缩功能部位起到了雌激素受体拮抗剂的作用,故雷诺昔芬不适用于潮热症状明显的绝经后妇女的骨质疏松。在 MORE^[50]研究中,与安慰剂组相比,雷诺昔芬发生静脉栓塞的风险增加 3 倍,与使用雌激素替代治疗引起静脉栓塞的风险类似。在 RUTH^[52]实验中,总的卒中在雷诺昔芬治疗组及安慰剂组相比无明显差别,但雷诺昔芬组致死性卒中发生率为 1.1%。STAR 研究^[71]随访 5 年以上,发现发生静脉血栓栓塞的风险较低(分别发生 100/9745 例和 141/9726 例,RR = 0.70,95% CI: 0.54 ~ 0.91)。但在亚洲和中国内地的临床实验中未发现有深静脉血栓的报道。所以雷诺昔芬虽有增加静脉血栓形成等副作用,但目前仍不失为治疗骨质疏松疾病的重要选择,尤其是对于绝经后骨质疏松的妇女或有乳腺癌高危因素者。

就目前研究而言发现拉索昔芬治疗骨质疏松有很好的依从性。从拉索昔芬三期临床实验中,发现主要的副反应是潮热、下肢痛性痉挛^[73]。虽然目前未发现拉索昔芬对子宫内膜有刺激作用,但仍然需要长期的随访观察。

综上所述,SERMs 的出现为 HRT 增加了一个新的选择,而且新近开发的第三代 SERMs 如拉索昔芬,在治疗绝经后骨质疏松症上比第一、二代的 SERMs 效果更确切、更强大和更安全,所以 SERMs 的开发无疑对骨质疏松的治疗和预防有积极的意义^[81]。随着对 SERMs 作用机制和构效关系研究的不断深入,相信更多结构类型的 SERMs 将被研发出来,从而更广泛地满足临床用药的需要,为临床医生个体化地选择最适宜的药物防治绝经后骨质疏松症和其他绝经相关疾病提供依据。

【参 考 文 献】

- [1] NIH consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention. Diagnosis and therapy. JAMA, 2001, 785:795.
- [2] Barrett-Connor E. The economic and human costs of osteoporosis fracture. Am J Med, 1995, 98 3S-8S.
- [3] Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen.

- Endocr Rev, 1994, 15: 275-300.
- [4] Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1984, 63: 759-763.
 - [5] Lindsay R. The pharmacology of estrogens. *Progress in basic and clinical. Pharmacology*, 1990, 4: 55-72.
 - [6] Maxim P, Etting B, Spitalny GM. Fracture protection provide by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int*, 1995, 5: 23-29.
 - [7] Lefkin EG, Riggs BL. Three-year follow-up on effects of transdermal estrogen. *Ann Intern Med*, 1996, 125: 77.
 - [8] Writing Group for women's healthy Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 321-337.
 - [9] Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Women's Healthy Initiative investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004, 350: 991-1004.
 - [10] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Healthy Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003, 349: 523-534.
 - [11] Chang TC, Chen M, Lien YR, et al. Comparison of the difference in histopathology and cell cycle kinetics among the postmenopausal endometrium treated with different progestins in sequential-combined hormone replacement therapy. *Menopause*, 2003, 10: 172-178.
 - [12] Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14: 1724-1731.
 - [13] Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Patterns of postmenopausal progestin use with estrogen in relation to endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 2003, 14: 195-201.
 - [14] Whitten PL, Russell E, Naftolin F. Effects of a normal human-concentration, phytoestrogen diet on rat uterine growth. *Steroids*, 1992, 57: 98-106.
 - [15] Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E, et al. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. *Cancer Cause Control*, 1999, 10: 253-260.
 - [16] HRT: What are women (and their doctors) to do? *Lancet*, 2004, 364: 2069-2070.
 - [17] Cho CH, Nuttall ME. Therapeutic potential of oestrogen receptor ligands in development for osteoporosis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2001, 6: 137-154.
 - [18] Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators: a new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 1479-1484.
 - [19] Bryant HU, Magee DE, Cole HW, et al. LY117018HCL, a selective estrogen receptor modulators (SERM) in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(Suppl 1): T421.
 - [20] Sato M, Rippey MK, Bryant HU. Raloxifene, tamoxifen, nafoxidine, or estrogen effects on reproductive and nonreproductive tissue in ovariectomized rats. *FASEB J*, 1996, 10: 905-912.
 - [21] Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 14105-14110.
 - [22] Jordan VC. Fourteenth Gaddum Memorial Lecture: a current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *Br J Pharmacol*, 1993, 110: 507-517.
 - [23] Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol*, 1994, 47: 827-833.
 - [24] Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators: a new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 1479-1484.
 - [25] Bord S, Homer A, Beavan S, et al. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 2309-2431.
 - [26] Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*, 1968, 320: 134-9. Greene GL, Gilina P, Waterfield M, et al. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science*, 1986, 231: 1150-1154.
 - [27] Kuiper GGJM, Enmire E, Peltto-Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 5295-5230.
 - [28] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*, 1996, 392: 49-53.
 - [29] Kuiper GGJM, van den Bend GJCM, Leeuwen JPTM. Mechanism of action of oestrogen and related compounds. SERMs, UK: Martin Dunitz Ltd, 2000: 31-48.
 - [30] Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, et al. Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor alpha. *J Biol Chem*, 1997, 272: 25832-25838.
 - [31] Gray TK. 13- β -estradiol acts directly on the osteoblast cell line UMR 160. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 6267-6271.
 - [32] Mano H, Yuasa T, Kameda T, et al. Mammalian mature osteoclast as estrogen target cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 223: 637-642.
 - [33] Komm BS. Estrogen binding receptor and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 1988, 241: 81-84.
 - [34] Kian TM, Rogatsky I, Tzagarakis FC, et al. Estradiol and selective estrogen receptor modulators differentially regulate target genes with estrogen receptors α and β . *Molecular Biology of the cell*, 2004, 15: 1262-1272.
 - [35] MacGregor Schafer JJ, Liu H, Tonetti DA, et al. The Interaction of raloxifene and the active metabolite of the antiestrogen EM-800(SC 5705) with the human estrogen receptor. *Cancer Res*, 1999, 59: 4308-4313.
 - [36] Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, et al. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 beta-estradiol and raloxifene. *Science*, 1996, 273: 1222-1225.
 - [37] Tommy SM, Malone CM, McDermott EW, et al. Current status of combined hormone replacement therapy in clinical practice. *Clin Breast Cancer*, 2006, 6: S51-S57.
 - [38] Hamerlynck JV, Middeldorp S, Scholten RJ. From the Cochrane Library: postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) does not protect women against cardiovascular disease but does lead to an increased risk of venous thromboembolism. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006, 150: 546-548.
 - [39] Frolik CA, Bryant HU, Black EC, et al. Time-dependent changes in

- biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats : effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and aledronate. *Bone*, 1996, 18 :621-627.
- [40] Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2005, 353 :595-603.
- [41] Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tomosifen or toremifene. *Maturitas*, 2004, 48 :321-327.
- [42] Love RR, Barden HS, Mazess RB, et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med*, 1994, 154 :2585-2588.
- [43] Taranta A, Brama M. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity *in vitro*. *Bone*, 2002, 30 :368-376.
- [44] Frolik CA, Bryant HU, Black EC, et al. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats : effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and aledronate. *Bone*, 1996, 18 :621-627.
- [45] Curiel MD, Calero JA, Guerrero R, et al. Effects of LY-117018 HCl on bone remodeling and mineral density in the oophorectomized rat. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178 :320-325.
- [46] Sato M, Zeng GQ, Rowley E, et al. LY353381 x HCl : an improved benzothioephene analog with efficacy complementary to parathyroid hormone-(1-34). *Endocrinology*, 1998, 139 :4642-4651.
- [47] Kanis JA, Jhonell O, Black DM, et al. Effects of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis : a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation trail. *Bone*, 2003, 33 :293-300.
- [48] Meunier PJ, Vignot E, Gamero P, et al. Treatment of established postmenopausal with osteoporosis or low bone density with reloxifene. *Osteoporos Int*, 1999, 10 :330-336.
- [49] Lufkin EG, Whitaker MD, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with reloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*, 1999, 282 :637-645.
- [50] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*, 1999, 282 :637-645.
- [51] Neele SJ, Evertz R, de Valk-de-Roo G, et al. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years treatment in healthy postmenopausal women. *Bone*, 2002, 30 :599-603.
- [52] Barreet-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of reloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2006, 355 :125-137.
- [53] Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density : results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med*, 2004, 255 :503-511.
- [54] Ke HZ, Paralkar VM, Grasser WA. Effects of CP-336 156, a new nonsteroidal estrogen agonist/antagonist on bone, serum cholesterol, uterus and body composition in rat models. *Endocrinology*, 1998, 139 :2068-2076.
- [55] Rosati RL, Da Silva Jardine P, Cameron KO. Discovery and preclinical pharmacology of a novel potent nonsteroidal estrogen receptor agonist/antagonist CP-336156, a diaryltetrahydronaphthalene. *J Med Chem*, 1998, 41 :2928-2931.
- [56] Ke HZ, Qi H, Chidsey-Frink KL, et al. Effects of different dose regimens of lasofoxifene (CP-336156) in preventing bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 :S1-S310.
- [57] Ke HZ, Foley GL, Simmons HA, et al. Long-time treatment of lasofoxifene preserves bone mass and bone strength and does not adversely affect the uterus in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 2004, 145 :1996-2005.
- [58] Moffett AH, Ettinger M, Bolognese M, et al. Lasofoxifene, a next-generation SERM, is effective in preventing loss of BMD and reducing LDL-C in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2004, 19 :S1 Abst. SA426.
- [59] McClung M, Siris E, Cummings S, et al. Lasofoxifene increased BMD of the spine and hip and decreased bone turnover markers in postmenopausal women with low or normal BMD. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 :S1 Abst. F429.
- [60] Marsden J. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Maturitas*, 2000, 34 (Suppl 2) :S11-S24.
- [61] Osborn CK. Tamoxifen in treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1998, 339 :1609-1618.
- [62] Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001 (1) :CD000486.
- [63] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90 :1371-1388.
- [64] Powels T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet*, 1998, 352 :98-101.
- [65] Cuzick J, Powels T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*, 1998, 352 :98-101.
- [66] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tomoxifen : preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study*. *Lancet*, 1998, 352 :93-97.
- [67] Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet*, 2002, 359 :1122-1124.
- [68] Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1) : a randomized prebention trial. *Lancet*, 2002, 360 :817-824.
- [69] Cripan T, Iscan O, Terek MC, et al. Proliferative effects of different hormone regimens on mammary glands in ovariectomized rats. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, 27 :256-261.
- [70] Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators skeletal effects of raloxifene after 8 years : results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 :1514-1524.

- [71] Vogel VG , Costantino JP , Wickerham DL , et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes : the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA , 2006 , 295 :2727-2741(Study of Tamoxifen and Raloxifene).
- [72] Chesworth R , Zawistoski MP , Lefker BA. Tetrahydroisoquinolines as subtype selective estrogen agonists/antagonists. Bioorg Med Chem Lett , 2004 , 14 :2729-2733.
- [73] Davidson M , Moffett A , Welty F , et al. Extra-skeletal effects of lasofoxifene on postmenopausal women. J Bone Miner Res , 2005 , 20 : S1 Abst ; SA428.
- [74] Nozaki M. Effects of raloxifene on other organs without bone : uterus. Clin Calcium , 2004 , 14 :55-60.
- [75] Tremollieres F , Ribot C. Raloxifene in postmenopausal women. Gynecol Obstet Fertil , 2006 , 34 :147-153.
- [76] Fugere P , Scheele WH , Shah A , et al. Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous-combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol , 2000 , 182 :568-574.

- [77] Ke HZ , Chidsey-Frink KL , Crawford DT , et al. Co-treatment of lasofoxifene (CP-336156) and estrogen inhibits estrogen's effect in the uterus but maintains the bone-protective effects in ovariectomized rats. J Bone Miner Res , 2000 , 15 :S1 Abst ; SA411.
- [78] Magricle U , Naftolin F , Schwartz PE , et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Clin Oncol , 1993 , 11 :485.
- [79] Nalbandian G , Paharkova-Vatchkova V , Mao A , et al. The selective estrogen receptor modulators , tamoxifen and raloxifene , impair dendritic cell differentiation and activation. J Immunol , 2005 , 175 : 2666-2675.
- [80] Das JR , Fryar EB , Greens S , et al. The protection against trimetrexate cytotoxicity in human bone marrow by sequence-dependent administration of raloxifene , 5-fluorouracil/trimetrexate. Anticancer Res , 2006 , 26 :4279-4286.
- [81] Gennari L , Merlotti D , Valleggi F , et al. Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis : current state of development. Drugs Aging , 2007 , 24 :361-379.

(收稿日期 :2008-08-10)