

双膦酸盐类药物研究及应用进展

赵祥波 张喆骅 晏秀祥 杨科武

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0917-05

摘要: 双膦酸盐是一种广泛应用于医药领域的人工合成化合物, 由于该类物质具有良好的趋骨性和高效的抑制骨吸收的功能, 一直是药物化学工作者研究的热点。本文系统综述了近年来双膦酸盐类抗骨吸收药物的发展概况、构效关系、作用机理及应用方面的研究进展。

关键词: 双膦酸盐; 构效关系; 作用机制; 应用

Research and application progress of bisphosphonates ZHAO Xiangbo, ZHANG Zhehua, YAN Xiuxiang, et al. College of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710069, China
Corresponding author: YANG Kewu, Email: kwyang@nwu.edu.cn

Abstract: Bisphosphonates are very useful synthetic compounds in the field of medicine. Because of their good bone affinity and highly efficient inhibition of bone resorption, the research of bisphosphonates has been a hot topic for chemical and pharmaceutical workers. This paper systematically reviews the current research progress in the development of bone resorption inhibitive bisphosphonates, relationship between structure and activity, mechanism of action, and the application.

Key words: Bisphosphonates; Structure-activity relationship; Mechanism of action; Application

双膦酸盐 (Bisphosphonates, BPs) 又称偕二膦酸盐, 是近 30 年迅速发展起来的一类人工合成的焦磷酸盐类似物。与焦磷酸盐的 P-O-P 键结构不同, 以 P-C-P 键为基本结构的双膦酸盐能有效地抵制体内焦磷酸酯酶的生物降解作用, 在体内保持一定的稳定性 (图 1)。由于双膦酸盐类抑制骨吸收和增加骨量疗效显著, 目前已发展成为治疗骨质疏松症最重要的药物, 广泛用于预防和治疗各种骨病, 被认为是最有发展前景、抗骨吸收能力最强的骨吸收抑制剂^[1]。笔者主要从双膦酸盐类药物的发展概况、构效关系、抗骨吸收作用机理及近年来国内外的应用研究四个方面进行综述。

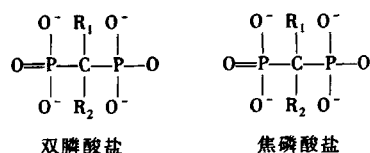


图 1 双膦酸盐和焦磷酸盐的结构图

1 双膦酸盐类药物的发展概述

20 世纪 60 年代, 国外研究者发现存在于血浆和尿液中的焦磷酸盐具有良好的抑制异位钙化作用, 但口服或静脉注射焦磷酸盐后, 就会被人体内的水解酶水解掉而不能达到治疗效果。而以双膦酸盐的 P-C-P 结构取代焦磷酸盐中的 P-O-P 结构后, 它既能增加对水解酶的稳定性, 又改变了生物学和药代动力学性质^[2]。由此, 1977 年, 美国宝洁 (P&G) 公司和孟三都药厂开发了第一个双膦酸盐类药物依替膦酸钠作为骨代谢调节剂在意大利上市, 随后 30 年里双膦酸盐类抑制剂迅猛发展, 先后有 20 余种双膦酸盐制剂陆续上市, 目前正在研发的双膦酸盐类药物达 300 多种^[3]。

目前根据双膦酸盐类药物的结构特点、上市时间及作用强度将其可划分为三代产品。第一代系不含氮的双膦酸盐, 作为第一个用于临床的依替膦酸钠, 由于在治疗剂量下长期使用会导致骨软化^[4], 故在国外已很少使用。氯屈膦酸钠克服了上述缺点, 成为使用最广泛的第一代 BPs 药物; 第二代 BPs 抗骨质吸收的作用明显优于第一代产品, 以侧链含氨基为主要特点。帕米膦酸二钠的应用最为广泛;

基金项目: 国家大学生创新实验计划项目 (20101069701); 西北大学大学生创新实验项目 (201014) 基金资助
作者单位: 710069 西安, 西北大学化学与材料科学学院
通讯作者: 杨科武, Email: kwyang@nwu.edu.cn

第三代 BPs 药物的结构特点为在保留氨基中氮原子的基础上,进一步延长侧链长度或引入环状结构^[5],其抗骨吸收的作用更强,临床应用也更安全方便,具有广阔的发展前景。唑来膦酸钠是第三代双膦酸盐的代表。

2 双膦酸盐药物的构效关系

双膦酸盐与焦膦酸盐结构相似,是一类与钙有高度亲和力的人工合成化合物,其自身的分子结构特征决定了抑制骨重吸收的强度,具体表现在以下两个方面:

(1) 双膦酸盐类化合物的基本结构 $P-C-P$ 键是其产生抑制骨重吸收活性的必要条件^[6]。药物分子中磷酸根上的氧原子能与钙离子螯合形成二配位体而发挥活性^[7],同时膦酸基团的存在,也有助于药物向细胞内转运。若将膦酸根甲基化^[8]或者 1 个膦酸基团被羧基取代^[9],所得产物的抗骨吸收强度远低于双膦酸盐。若用 $P-N-P$ 键或 $P-C-N$ 键代替 $P-C-P$ 键,也会大大减弱其抗骨吸收的能力^[10]。

(2) 双膦酸盐药物分子 $P-C-P$ 结构碳原子上的取代基 R_1 和 R_2 的不同决定了其药效强度的大小。 R_1 主要参与双膦酸盐分子与骨矿化基质的结合,决定了双膦酸盐在体内能否迅速而选择性地结合到骨矿物表面^[11]。目前临床上应用的双膦酸盐药物的 R_1 一般为 $-OH$,相应的双膦酸盐与钙螯合形成三配位体,增强了双膦酸盐与骨矿化基质结合的亲和力;若 R_1 为 $-Cl$ 或 $-H$,双膦酸盐与骨矿化基质的结合会减弱;若 R_1 为 $-R$,则双膦酸盐几乎不与骨矿化基质结合,无药效作用。

R_2 的侧链结构对双膦酸盐抗骨吸收的性质起着决定性作用^[12]。研究发现:1)侧链的长短对双膦酸盐的活性起着重要作用。药物转运扩散需要一定的水溶性和脂溶性。一个适宜的碳链长度可增强化合物的脂溶性,提高药物的稳定性和生物利用度。帕米膦酸钠和阿伦膦酸钠结构相似,但因阿伦膦酸钠 R_2 侧链较长,其抗骨吸收强度是帕米膦酸钠的 10 倍^[13]。但不能无限地延长侧链,当延长至一定程度,侧链的增加会减弱 BPs 的强度。2)侧链中含有氮原子,可显著增加 BPs 活性。含伯胺基的双膦酸盐比不含伯胺基的抗骨重吸收强 100 倍以上,若将胺基烷基化或引入含氮杂环,它们的抗骨重吸收能力将进一步提高,含仲胺或叔胺的双膦酸盐是目前已开发出最强的骨吸收抑制剂^[14,15]。如 R_2 侧链

的 N 上引入甲基和戊基得到的依苯膦酸钠,其活性比依替膦酸钠强 1 万倍;若 R_2 上的 H 原子被咪唑甲基取代得到唑来膦酸钠的强度为依替膦酸钠的 2 万倍(见表 1)。

深入的构效关系研究表明:1)双膦酸盐的两个膦酸基团和偕碳原子上的羟基以“骨钩”的形式快速而有效地吸附于骨矿物表面,一旦定位于骨,分子内的双膦酸基团、侧链结构及三维构型将决定药物与特定的分子靶标的结合能力以及分子的生物活性^[16]。2)对抑制骨吸收的有效结构位于偕位碳上对羟基磷灰石有亲和力的羟基,同时应有氨烷基或氮杂环的侧链^[17]。

表 1 部分双膦酸盐药物的取代基和其相对作用强度

双膦酸盐类药物	R_1	R_2	相对作用强度
依替膦酸钠(etidronate)	$-OH$	$-CH_3$	1
替鲁膦酸钠(tiludronate)	$-H$	$-S-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$	10
氯屈膦酸钠(clodronate)	$-Cl$	$-Cl$	10
帕米膦酸钠(pamidronate)	$-OH$	$-CH_2CH_2NH_2$	100
阿伦膦酸钠(alendronate)	$-OH$	$-(CH_2)_3NH_2$	1000
利塞膦酸钠(residronate)	$-OH$	$-H_2C-\text{C}_6\text{H}_4$	5000
依苯膦酸钠(ibandronate)	$-OH$	$-CH_2CH_2NCH_3(CH_2)_4CH_3$	10000
唑来膦酸钠(zoledronate)	$-OH$	$-H_2C-N\text{C}_4\text{H}_4N$	20000

3 双膦酸盐类药物的抗骨作用机制

双膦酸盐具有与焦膦酸盐类似的理化特性,对磷酸钙有很高的亲和性,与骨骼表面的羟基磷灰石结合,可抑制羟基磷灰石结晶及前体物质的形成、生长和溶解过程。近年来研究表明双膦酸盐类药物的分子作用机理主要表现在以下两方面的作用。

3.1 双膦酸盐类药物对破骨细胞的作用

研究发现,抑制破骨细胞介导的骨吸收是双膦酸盐药物实现抗骨吸收作用的主要机制。骨吸收过程中,双膦酸盐对羟基磷灰石的强亲和性使自身从血液中迅速清空并选择性地吸附于骨矿物表面,从而干扰破骨细胞附着^[2]。当破骨细胞酸化溶解双膦酸盐结合的骨时,双膦酸盐在酸性环境下再度释放,在局部微环境达到相对高的浓度。破骨细胞因此成为体内最有可能接触到高浓度游离双膦酸盐的细胞类型,并可能通过钙络合或胞吞作用摄入双膦酸盐^[16]。在细胞学水平双膦酸盐对成熟破骨细胞的影响可能包括以下 3 个方面:1)直接改变破骨细胞的形态学,干扰成熟破骨细胞在骨表面形成一个

浓度梯度,从而抑制其活性。2)抑制破骨细胞的更新代谢、存活。3)通过诱导凋亡,缩短破骨细胞的生存期。最新的研究表明,不含氮的双膦酸盐和含氮的双膦酸盐具有不同的分子作用机理。

(1) 不含氮的双膦酸盐药物的作用机制

不含氮的双膦酸盐由于具有无机焦磷酸盐类似的结构,能够整合到破骨细胞的 ATP 分子中形成不被水解的且具有细胞毒性的 ATP 类似物,大量堆积后抑制 ATP 酶类的利用,阻碍破骨细胞的能量供给,从而导致破骨细胞的凋亡^[18]。

(2) 含氮的双膦酸盐药物的作用机制

含氮的双膦酸盐通过模拟焦磷酸尼法酯合酶的天然底物 GPP/DMAPP^[19],抑制破骨细胞甲羟戊酸途径中的关键酶焦磷酸尼法酯合酶(FPPS)的活性,造成小 GTP 酶异戊烯化所必须的异戊烯酯如焦磷酸法尼醇(FPP)和焦磷酸香叶醇(GPP)无法形成^[20]。小 GTP 酶类是细胞内重要的信号蛋白,调节破骨细胞皱褶缘、细胞肌动蛋白环的形成、内涵体的转运和细胞凋亡等。只有异戊烯化的 GTP 酶类物质才能定位到破骨细胞的细胞膜上,促使其获得骨吸收所需要的结构和功能^[21]。因此,双膦酸盐的这种作用间接抑制了小 GTP 酶的异戊烯化,导致破骨细胞丧失皱褶缘、破坏肌动蛋白的细胞骨架,诱导细胞凋亡^[22]。

近来一项研究^[23]提出了含氮双膦酸盐新的作用机制。含氮的双膦酸盐诱导产生一种新的 ATP 类似物 ApppI, ApppI 是由于抑制甲羟戊酸途径中的焦磷酸尼法酯合酶,从而导致上游产生的异戊烯焦磷酸(IPP)在破骨细胞中的聚集而形成的。ApppI 能够抑制线粒体中腺嘌呤核苷酸移位酶(ANT),并最终导致破骨细胞的凋亡^[24]。

3.2 双膦酸盐类药物对其他骨细胞的作用

除对成熟破骨细胞具有直接的抑制作用外,研究表明双膦酸盐还可作用于破骨细胞的前体细胞。研究发现,双膦酸盐可抑制破骨细胞前体向骨骼表面游走和聚集,并可抑制它们继续向多核细胞分化。Hughes 等^[25]研究发现低浓度的双膦酸盐对破骨细胞前体细胞的融合和分化有较好的抑制作用,并推测其机制可能是阻止破骨细胞前体细胞识别骨基质中刺激破骨细胞成熟所必需的一些因子。

双膦酸盐对成骨细胞的作用一方面表现在通过直接抑制成骨细胞介导的细胞因子如 IL-6、TNF 的产生间接抑制对破骨细胞的激活^[26]。另一方面,近年来的一系列研究表明双膦酸盐还具有一定的刺激

成骨细胞增殖及分化成熟的能力,对成骨起到部分作用^[27,28]。2007 年杨贺杰等^[29]通过对人成骨样细胞 MG-63 细胞研究发现,阿伦膦酸盐能刺激成骨样 MG-63 细胞增殖及分化成熟,并且这种药物呈剂量依赖性。

4 双膦酸盐类药物的应用

双膦酸盐类药物作为近 30 年发展起来的新型药物,因其抑制骨吸收的显著疗效和对骨矿物羟基磷灰石的高亲和性而广泛应用于医药领域。

4.1 作为预防和治疗代谢性骨骼疾病的主要药物

双膦酸盐作为一种高效的骨吸收抑制剂,可有效地抑制破骨细胞介导的骨吸收,增加骨密度和骨量,已被广泛用于治疗变形性骨病、骨质疏松症、肿瘤或非肿瘤诱发的高钙血症、骨转移引起的骨溶解等一系列以异常骨吸收为特征的代谢性骨病。

(1) 治疗骨质疏松症:双膦酸盐类药物是目前治疗骨质疏松最重要的药物,由于其抑制骨吸收和增加骨量疗效显著,且毒副作用小等优势,被认为是最有发展前景、抗骨吸收能力最强的抑制剂。美国骨与骨矿研究协会(ASBMR)年会的一项调查资料显示:与未用药者进行空白实验对照,若每年 1 次用药唑来膦酸 15 min,用药 3 年,可有效降低 70% 的脊柱骨折、40% 的髌骨折,骨折总发生率减少 24%。口服双膦酸盐类药物已被誉为是治疗绝经后妇女骨质疏松症的“金牌标准疗法”^[30]。

(2) 治疗变形性骨炎(Paget's 骨病):变形性骨炎是一种具有明显的局部骨吸收和再形成特征的中老年骨代谢性紊乱疾病。依替膦酸钠作为第一代双膦酸盐已用于治疗变形性骨炎 20 年以上,安全性和疗效比较好。第二、三代的双膦酸盐也已用于变形性骨炎的治疗,有临床报道^[31],80% ~ 90% 轻度至中度变形性骨炎病人用帕米膦酸二钠短期或长期治疗的 6 个月内骨质转换指数恢复正常。Eusebio 等^[32]研究表明,20 例患者按 30 mg/d 连续服用利塞膦酸钠 3 个月后,变形性骨炎的重要指标血清碱性磷酸酶和羟脯氨酸水平分别下降 79.5% 和 85.5%,既能明显减少骨痛,又无不良反应。

(3) 治疗肿瘤相关性骨病变:双膦酸盐药物是肿瘤骨转移的标准治疗药物,被应用于治疗多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌及其他多种实体瘤的骨转移,及因骨转移引起的高钙血症及骨疼痛等。研究表明双膦酸盐药物能抑制破骨细胞对骨小梁的溶解和破坏,逆转修复肿瘤性骨溶解破坏病灶,减

轻骨转移所致的疼痛,同时阻止骨基质释放细胞因子刺激肿瘤细胞生长,从而打破骨转移形成的恶性循环,并且具有抑制血管形成和直接抗肿瘤细胞活性的作用^[33]。第三代双膦酸盐唑来膦酸钠自 2001 年在美国和欧洲获准上市以来,已替代帕米膦酸钠成为乳腺癌和多发性骨髓瘤骨转移以及前列腺癌骨转移的标准治疗方案。

4.2 作为骨靶向性载体

双膦酸盐因易与骨中羟基磷灰石晶体结合而具有良好的趋骨性,骨摄取率可达 50%~60%,尤其是病变骨的摄取高于正常骨 4~12 倍^[34],故除单独药用治疗骨病外,近年来开展的许多研究逐渐将其作为一种优良的骨靶向载体,拓展了双膦酸盐的用途。

(1) 与放射性核素耦连:放射性核素标记的双膦酸盐目前已作为药物用于治疗转移性骨肿瘤疼痛。利用双膦酸盐配体的亲骨性,将放射性核素引入骨转移部位,利用该核素不断发射 β 射线对转移灶进行照射以达到止痛和杀死肿瘤细胞的目的,同时不使骨髓受到辐射损伤。如 Palmedo 等^[35]报道 ^{188}Re -HEDP(^{188}Re 标记的 1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸)治疗后,60%~70% 的患者骨痛缓解。目前 ^{99}Tc 标记的亚甲基双膦酸盐 MDP 是应用最广泛的骨显像剂,该方法具有高敏感性,能较 X 线早 3~6 个月、甚至 18 个月发现骨肿瘤病灶,其对骨转移癌的检出率达 94%^[36]。

(2) 与其他药物耦连:双膦酸盐药物具有良好的趋骨性,还具有与构成生物体细胞的磷脂存在着明显的相似性和良好的体内相容性,因此,把双膦酸基团作为靶向,和各类有效的药物分子相结合,就可以获得具有特殊方向性和目标性的药物分子,克服一般给药途径给药性差的问题,使药物局部浓集于骨病变部位,有效地减少药物分子对正常肌体组织和器官所造成的副作用。如 Dixon 等^[37]制备了一系列以双膦酸类化合物为载体的骨靶向药物,通过双磷酸分子中的一个膦酸基可以把氨苄西林、头孢菌素、庆大霉素、环丙沙星等耦合,以治疗骨组织感染,可显著提高治疗效果及减轻抗生素的副作用。

(3) 与荧光基团耦连:双膦酸盐可与一些荧光基团耦连制成近红外荧光分子探针,将双膦酸盐作为高靶向性载体,结合荧光成像对生物体无害、非侵入、高灵敏和可进行在体多目标成像等优点,于在体荧光分子成像领域具有重要的应用价值。如在 Kumar 等^[38]的研究中,将帕米膦酸钠与近红外染料

IRDye 800CW 连接制成荧光探针 Pam800,利用双膦酸盐对羟磷灰石的高亲和性,对乳腺微癌钙化引起的羟磷灰石沉淀具有高的检测作用,而不受良性钙化引起的草酸钙沉淀的干扰,可用于乳腺癌的早期检测。

5 结语

双膦酸盐类药物特有的结构决定了其具有良好的趋骨性和高效的抑制骨吸收功能,目前已成为预防代谢性骨骼疾病的主要药物。同时以此类化合物为靶向载体的药物研究,近年来也受到人们的重视。纵观双膦酸盐类药物的发展,其生物活性从弱变强,结构修饰由简单到复杂,脂溶性由小变大,而毒副作用由强变弱。随着人们对双膦酸盐类药物的构效关系和作用机理的深入研究,一些新型的、作用更强的、毒副作用更小的双膦酸盐类药物将有望被开发和应用。

【参考文献】

- [1] Coxon FP, Thompson K, Rogers J. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6:307-312.
- [2] 商红,张石革,孙定人,等.双膦酸盐类药物的研究进展与临床合理应用. *中国药房*, 2003, 14(4):245-247.
- [3] 吴宁,葛才荣.双膦酸盐类药物的临床应用进展. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(16):3707-3709.
- [4] Patel S, Lyons AR, Hosking DJ. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. *Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs*, 1993, 46(4):594-617.
- [5] Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 2007, 119(2):150-162.
- [6] Rosen CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone disease. *Drugs*, 1996, 51(4):537-539.
- [7] Ebetino FH, Roze CN, McKenna CE, et al. Molecular interactions of nitrogen-containing bisphosphonates within farnesyl diphosphate synthase. *J Organomet Chem*, 2005, 690:2679.
- [8] Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, et al. Structure-activity relationships of new heterocycle containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of dictyostelium discoideum amoebae. *Mol Pharmacol*, 1995, 42(2):398-340.
- [9] Marma MS, Xia Z, Stewart C, et al. Synthesis and biological evaluation of α -halogenated bisphosphonate and phosphonocarboxylate analogues of risedronate. *J Med Chem*, 2007, 50:5967-5975.
- [10] 付焱,张婧群,杨继清,等.双膦酸盐类药物的化学研究进展. *河北医科大学学报*. 2000, 21(5):320-323.
- [11] 谢雨礼,朱勤,谢毓元,等. 1-羟基-1,1-双膦酸类化合物的合

- 成方法:中国, 02110710.6 [P].2003-08-13.
- [12] Graham R, Russell G. Determinants of structure - function relationships among Bisphosphonates. *Bone*, 2007,40 :21-25.
- [13] Fleisch H. Bisphosphonates-pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs*, 1991, 42(6) : 919-911.
- [14] 王志敏,秦同文,付焱. 抗骨质疏松二磷酸盐类的构效关系. 河北医科大学学报.2000,21(3):188-190.
- [15] Shinoda H, Adamek G, Felix R. et al. structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*, 1983,35(1):87-89.
- [16] Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, et al. molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 1999(24) 5: 73-79.
- [17] Hewitt C, Camile SF, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med*, 2007,36: 319-328.
- [18] Matthew T, Drake MD, et al. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(9): 1032-1045.
- [19] Rondeau J M, Bitsch F, Geiser M, et al. Structural basis for the exceptional *in vivo* efficacy of bisphosphonate drugs. *ChemMedChem*, 2006, 1: 267-273.
- [20] Martin MB, Arnold W, Heath HT, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates as carbocation transition state analogs for isoprenoid biosynthesis. *BiochemBiophys Res Commun*, 1999, 263: 754-758.
- [21] Dfunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase *in vitro* and inhibition of bone resorption *in vivo* by nitrogen containing BPs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 296(2): 235-242.
- [22] Fisher JE, Rodn GA, Reszka AA. *In vivo* effects of biphosphates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology*,2000, 141(12): 4793-4796.
- [23] M? nkk? nen H, Auriola S, Lehenkari P, et al. A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol*, 2006,147: 437-445.
- [24] 王娟,牛银波,孔祥鹤,等. 双膦酸盐对抗骨质疏松的研究进展. 现代生物学进展. 2010,10(16):3131-3140.
- [25] Hughes D, Wright K. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res*, 1995,10(10): 1478-1487.
- [26] Chapurlat RD, Delmas PD. Risedronate clinical usage. *Int J Clin Pract*, 2001, 55: 275-278.
- [27] Fumiaki I, Shigemi A, Hanako FK, et al. Clodronate stimulates osteoblast differentiation in ST2 and MC3T3-E 1 cells and rat organ cultures. *Eur JPharmacol*, 2003, 477: 9-16.
- [28] Tian K, Yin WZ, Liu W, et al. Experimental study on the effect of Diphosphonate and assemble flavone of drynaria rhizome on the induced osteoblast. *Chin J Osteoporos*, 2007, 13(8): 559-562.
- [29] Yang HJ, Wu LD, Feng J, et al. Effect of alendronate on proliferation and osteogenic differentiation inMG-63 cells. *ZhejiangMedical Journal*, 2007, 29(10): 1038-1041.
- [30] 晋展. 每年只需使用一次的双膦酸盐制剂 Aclasta. 药学进展, 2007, 31(1): 46-50.
- [31] Chakravarty K, Merry P. A single infusion of bisphosphonate AHP rBP in the treatment of Paget's disease of bone. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2118-2121.
- [32] Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone; reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone*, 1998; 22(1): 51-57.
- [33] Manuela B, Meriem H, Grgory B, et al. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumornecrosis fact or induced programmed cell death. *J Biol Chem*,2003,278(44):43603-43614.
- [34] Uludag H. Bisphosphonates as a foundation of drug delivery to bone. *Curr Pharm Design*, 2002,8:1924-1944.
- [35] Palmedo H, Guhlke S, Bender H. Dose escalation study with rhenium -188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastase. *J Nucl Med*,2000, 27(7):123-127.
- [36] 黄建敏,曲雁,王荣福. 恶性肿瘤骨转移骨痛的核素诊治现状与进展. 中国医学影像技术,2004,20(3):480-483.
- [37] Dixon HF, Mikhailov S, Nelly P, et al. Bisphosphonates conjugates and methods of making and using the same. US pat: 6214812, 2001-04-10.
- [38] Kumar RB, Eiichi T, John V. Synthesis of conjugatable bisphosphonates for molecular imaging of large animals. *Angew Chem Int, Ed*. 2007,46, 7969-7971.

(收稿日期:2011-06-16)

双膦酸盐类药物研究及应用进展

作者: [赵祥波](#), [张喆骅](#), [晏秀祥](#), [杨科武](#)
作者单位: [西北大学化学与材料科学学院, 西安, 710069](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110020.aspx