

骨质疏松的药物治疗新进展

张海卫 刘芳

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0583-06

摘要: 骨质疏松是一种常见的以骨量减少伴有骨组织微结构的破损所致脆性骨折危险性增高的全身性代谢性骨病。随着人口老龄化的加大,骨质疏松(特别是绝经后骨质疏松)的相关治疗和及其对社会经济学的影 响,将进一步加大。随着对破骨细胞促进骨吸收和成骨细胞促进骨形成的及其它们之间的分子间信号传递的骨生物学详尽的认识,一些新的治疗方法逐渐得到了人们的认可。新的治疗策略旨在抑制骨的吸收,而增加骨的形成。目前最有前途的新的治疗方法包括:地舒单抗,是一种特异性靶向核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的单克隆抗体;奥达卡替,一种破骨细胞组织蛋白酶 K 抑制剂;沙拉替尼,一种 Src 激酶抑制剂;巴多昔芬,一种选择性雌激素调节剂。本综述对这些新的治疗方法逐一进行了讨论,并阐述了其内在的生理学机制。

关键词: 骨质疏松; 药物; 治疗

New progress in drug therapy for osteoporosis ZHANG Haiwei¹, LIU Fang^{2,1} Medical College of University of South China, Hengyang 421001, China; ²Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Yueyang City, Yueyang 41400, China

Corresponding author: LIU Fang, Email: liufangrenbo@163.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a common bone disease characterized by a systemic impairment of bone mass and microarchitecture which results in fragility fractures. With the increasing aged population, the treatment and socio-economic effect on osteoporosis, especially on postmenopausal osteoporosis, will further increase. A sufficient understanding of bone biology with molecules signaling to the communication between bone-resorbing osteoclasts and bone-forming osteoblasts and the orchestrating signaling network has led to gradually recognized novel therapeutic targets by the people. The new treatment strategy has been designed that aims to inhibit excessive bone resorption and to increase bone formation. The most promising novel treatments include: Denosumab, a monoclonal antibody against receptor activator of NF- κ B ligand; Odanacatib, a specific inhibitor of osteoclast protease cathepsin K; Saracatinib, a Src kinase inhibitor; and a selective estrogen receptor modulator (SERM), Bazedoxifene. This review discusses these new therapies and explains their internal physiological mechanisms.

Key words: Osteoporosis; Medicine; Treatment

随着饮食结构和生活方式的改变以及人均寿命的延长,骨质疏松症已经成为现代社会威胁人类健康的最常见的疾病之一。骨质疏松症是指由于生理(年龄、绝经)和病理(运动损伤、炎症、药物不良反应、代谢和内分泌疾病)等原因造成的以骨量减少、骨的微观结构退化破坏,致使骨骼的强度降低和骨折的危险性增加为特征的一种全身性骨骼疾病^[1]。

目前,除了改变生活方式(禁烟,减少饮酒,增加体育锻炼),增加维生素 D 和钙摄入被推荐为所有骨质疏松患者最基本的治疗方法。特殊的骨质疏松药物需与钙和维生素 D 一起摄入才能表现出好的功效。因为维生素 D 缺乏非常普遍,并且维生素 D 缺乏引起许多骨骼外的疾病,比如心血管和内分泌疾病,恶性肿瘤,和眩晕^[1]。为了维持血清中至少 30ng/mL 的 25-羟基维生素 D,因此一般每天至少需要 800IU 的维生素 D。一项荟萃分析^[2]引起了人们的关注:钙的补充会引起血管性疾病的发生率增高。Boll 等通过对 11921 名受试者的研究发现,

作者单位: 421001 湖南衡阳,南华大学医学院(张海卫);岳阳市第二人民医院骨科(刘芳)

通讯作者: 刘芳 Email: liufangrenbo@163.com

每天服用钙至少 500mg 的患者,其心肌梗死的风险要比没有服用钙剂的患者高出 27%。对只给予钙剂,而不给予维生素 D 的患者其心血管疾病的高风险给予一警告。因此合并的维生素 D 缺乏可能已经存在,这本身就可以增加心血管疾病的发生风险^[2]。妇女健康协会自发的倡议:钙剂和维生素 D 合用对冠心病的发病风险没有影响,这使人们对此大感欣慰^[3]。尽管如此,美国骨矿研究协会发表一份声明,并建议钙剂应与维生素 D 共同使用,而不只是单独的补充钙剂和通过食用含钙的食物来补钙。

骨质疏松的治疗方法分为两类:抗骨吸收药物——减慢骨吸收;和促进骨合成类药物——刺激骨合成。目前,有多种可供选择的可以明显降低脊椎、非脊椎和髌部骨折的抗骨质疏松药物。其中在抗骨吸收药物中,双膦酸盐由于其对骨的高亲和性和长期的安全性能,构成了最大的一类。双膦酸盐既可以口服给药,也可以静脉注射,由于其廉价并且可以应用于各种骨质疏松类型,包括绝经后、男性及类固醇激素诱导的骨质疏松,以及 Paget 病,因此双膦酸盐的应用最为广泛。其他的抗骨吸收药,比如雷诺昔芬,雷奈酸锶,和最近刚上市的 denosumab 可以对现有的治疗绝经后骨质疏松症的方法起到互补的作用。骨合成药物可以促进成骨细胞合成新骨,而不是抑制其吸收,局限于全长的甲状旁腺素(PTH1-84)或其 N 端的片段-特立帕太(PTH1-34)。PTH1-84 和 PTH1-34 都可以皮下给药,但是 PTH1-34 经皮肤给药的剂型仍在研制之中^[4]。

虽然这些药物治疗骨质疏松是有效的,但是大多数由于本身的局限性及副作用而影响患者长时间遵守和坚持。在这里我们总结在新型的药物在骨生物学方面的新进展,对这些不同的治疗骨质疏松的新方法进行详细的概述。

1 抗骨吸收药物

1.1 抗 RANK 配体单克隆抗体——地舒单抗(Denosumab)

RANK 配体是破骨细胞维持其结构、功能和存活所必需的一种跨膜的可溶性蛋白。人类 RANKL 的 mRNA 主要分布在骨骼、骨髓以及淋巴组织中,在骨骼中的主要作用为刺激破骨细胞的分化和活性,抑制破骨细胞的凋亡。破骨细胞负责骨的再吸收,破骨细胞前体在分化为成熟破骨细胞的过程中必须有低水平巨噬细胞集落刺激因子和 RANKL 的

存在。RANK 即核因子 kappa B 受体活化因子,其配体也称为骨保护素(osteoprotegerin)配体,是破骨细胞引起骨再吸收(骨破坏)的关键介质,在骨质疏松症、类风湿性关节炎等多种骨病中均有过量产生。新型抗 RANK 配体单克隆抗体地舒单抗与 RANKL 有很高的亲和力,阻止 RANK 配体活化破骨细胞表面的 RANK,抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加皮质骨和骨小梁两者的骨密度和骨强度,促进骨重建,降低绝经后骨质疏松症妇女椎骨、非椎骨和髌骨骨折^[5]。地舒单抗在增加骨质疏松症患者的骨矿物质密度(BMD)方面较目前黄金标准治疗药双膦酸盐——阿仑膦酸盐(Fosamax)更具疗效,与双膦酸盐相比,地舒单抗可在骨破坏进程的更早期发挥治疗作用。由于 RANK 配体存在于所有骨骼的各部位,所以本品能在破骨细胞成熟和开始骨再吸收之前对其产生作用,而不像双膦酸盐只靶向完全成熟的破骨细胞。一项随机、安慰剂对照的 II 期临床试验^[6]评估本品治疗绝经后妇女骨质疏松症的有效性和安全性。患者随机分为 7 个治疗组(每组 41~54 例受试者),分别皮下注射本品 6、14、30mg(均为每 3 个月 1 次),14、60、100 或 210mg(均为每 6 个月 1 次),阳性对照组(口服阿仑膦酸钠 70mg,每周 1 次)以及安慰剂组。主要评价指标为治疗后患者脊椎骨骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)与基线水平的变化情况。结果显示,12 个月后与基线水平相比治疗组患者的脊椎骨 BMD 增加了 3.0%~6.7%,对照组增加了 4.6%,而安慰剂组则下降了 0.8% ($P < 0.001$)。24 个月后治疗组患者的脊椎骨 BMD 增加了 4.13%~8.89%,而安慰剂组下降了 1.18%。治疗组髌骨、桡骨远侧 1/3 段的 BMD 与安慰剂相比也可见显著性增加。在此期间,不同小组间患者的耐受性、BTM 水平和不良反应发生率之间无显著性差异。在 7 个治疗组中,60mg(每个月 1 次)组在安全性和有效性方面有一个比较理想的平衡点。一项纳入 7808 例患者为期 3 年的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验^[6]评价了本品的安全性。治疗组和安慰剂组所有原因的死亡率分别为 1.8% ($n = 70$) 和 2.3% ($n = 90$);地舒单抗治疗组和安慰剂组非致命的严重不良反应事件发生率分别为 25.0% 和 24.2%;治疗组和安慰剂组中分别有 2.4% 和 2.1% 患者因不良事件而退出试验。临床试验中报道的最常见不良反应是背痛(发生率为 34.7%)、四肢疼痛(11.7%)、肌肉骨骼疼痛(7.6%)、高胆固醇血症

(7.2%)和膀胱炎(5.9%),最常见导致停药的不良反应是乳腺癌、背痛和便秘。其他常见的不良反应还包括:贫血(3.3%)、心绞痛(2.6%)、心房颤动(2.0%)、眩晕(5.0%)、腹痛(3.3%)、胀气(2.2%)、胃食管返流病(2.1%)、周围性水肿(4.9%)、虚弱(2.3%)、上呼吸道感染(4.9%)、肺炎(3.9%)、咽炎(2.3%)、带状疱疹(2.0%)、脊柱骨关节炎(2.1%)、坐骨神经痛(4.6%)、失眠(3.2%)、皮疹(2.5%)、瘙痒(2.2%)。在另两项临床试验^[9,10]中,下颌骨坏死的发生率为1.1%~2.0%,可能与这两项试验中地舒单抗的用量较大有关(120mg,每月1次)。其他需引起注意的不良反应还包括低钙血症和矿物质代谢失衡等。此外,本品是人源性单克隆抗体,长期使用可能会产生免疫原性。

地舒单抗与双膦酸盐类抗骨质疏松药相比有自己独特的特点^[7]:(1)可逆性,地舒单抗特异的靶向RANKL,而不是与骨矿吸收。(2)因为没有胃肠道反应及非常方便的每年只需皮下注射2次,极大地提高了患者的依从性。(3)因为不经肾脏代谢,所以可以潜在的应用于有肾功能损害的患者。一般用于有肾功能损害的患者其剂量不需要调整,但是有严重的肾功能损害(肌酐清除率<30mL/min)或长时期血液透析的患者有很高的发生低钙血症的风险。

1.2 组织蛋白酶K抑制剂

在组织蛋白酶K可以降解骨骼蛋白并且可以促进骨质流失的理论基础上,组织蛋白酶K抑制剂已经成为治疗骨质疏松的一种新型治疗方法。组织蛋白酶K在全身,特别是皮肤广泛的表达,并且较其他组织蛋白酶(组织蛋白酶B,L,S)有较高的特异性和亲和力^[8]。

1.2.1 奥达卡替(Odanacatib)

奥达卡替已经被证实是目前最先进的组织蛋白酶K抑制,奥达卡替比双膦酸盐类药服用起来更方便,其疗效不会受到食物的影响,无需在空腹时服用,也不会像双膦酸盐类药一样容易在骨骼组织中积聚。Stoch等^[9]在临床一期的研究中,口服奥达卡替1周1次,每次50mg的患者血清中的骨吸收标志物CTX在原来的基础上降低了62%,而口服奥达卡替每天1次,每次10mg的患者血清中的骨吸收标志物CTX在原来的基础上降低了81%。Bone^[10]等在临床二期的研究中,对399名绝经后的女性骨质疏松患者进行了每周1次的奥达卡替口服试验评

估。分为50、25、10mg和3mg 4个剂量组,并与安慰剂组进行比较。24个月后,给与奥达卡替50mg,每周用药1次剂量组受试者的脊柱骨密度增加了5.7%,全髌部的骨密度增加了4.1%,而安慰剂对照组相应部位的骨密度则下降。25mg剂量组脊柱骨密度增加了2.7%,10mg剂量组则增加了1.5%。而骨吸收标志位的抑制和剂量呈正相关。其中32名正在进行用组织形态学测定进行骨活检的患者,在没有骨生长抑制的情况下,用奥达卡替治疗出现了骨形成标志物短暂性的适量减少。治疗组和安慰剂组的不良反应没有明显的差别,硬皮病样皮肤改变没有发现。目前大约16000名绝经后妇女正在进行关于奥达卡替抗骨折疗效的临床三期的研究(NCT00529373)。

组织蛋白酶K的潜在骨生物学特性,可以为奥达卡替独特的临床表现提供一个线索。因为组织蛋白酶K是活性破骨细胞成熟的一个关键溶酶体酶。奥达卡替抑制了破骨细胞的功能,但是保留了破骨细胞的生存能力。这样可以使破骨转变为成骨信号,从而维持了成骨而抑制了骨吸收^[11,12]。奥达卡替的解耦联作用不同于其他的抗骨质疏松药比如双膦酸盐和denosumab可以增加破骨细胞的凋亡。奥达卡替是唯一的既可以抑制破骨细胞生成又可以抑制破骨细胞活化的抗骨质疏松药物。这些不同层次的破骨细胞生物学行为可以解释为什么一半以上的正在进行的奥达卡替治疗的病人骨活检样品中没有破骨细胞发现。

1.2.2 ONO-5334

ONO-5334是另外一种在破骨细胞特定表达的人工合成的选择性的组织蛋白酶K抑制剂,对胶原降解起关键作用。ONO-5334作为一类理论上的骨质疏松治疗剂正在由小野制药公司开发。ONO-5334已经被证明在切除卵巢的猕猴制作的骨质疏松模型上可以预防骨密度下降。通过对绝经后骨量减少或骨质疏松症的患者为期12个月的临床研究,ONO-5334较安慰剂组可以明显增加患者的骨密度,在抑制骨吸收方面其可以和目前众所周知的抗骨吸收剂-双膦酸盐相媲美,并且有很小或者没有抑制骨形成的副作用。但是对这项研究没有对ONO-5334相关的临床安全性进行鉴定。无论这种机制是否可以使长时间的应用ONO-5334的患者获得良好的骨强度来对抗骨折效应,其仍具有重大的意义。

1.3 Src激酶抑制剂——沙拉替尼(Saracatinib)

Src激酶缺失小鼠破骨细胞受损的现象为探索

Src 激酶抑制剂的成骨作用提供了重要的论据。在对 59 名健康男性受试者的临床一期实验^[11]中,在给与沙拉替尼 25d 后,受试者血清中的 CTX 及尿液中的 NTX 分别呈剂量依赖性的下降了 88% 和 67%。在骨形成标志物的浓度方面沙拉替尼组和安慰剂组没有明显的区别。虽然在副作用方面沙拉替尼组和安慰剂组没有明显的区别,但是发生皮肤丘疹及腹泻的几率沙拉替尼组和安慰剂组分别为 30% 对 6%; 24% 对 0%。目前正在进行沙拉替尼关于骨肉瘤及骨转移瘤的临床 2 期的疗效研究,但是没有对骨质疏松进行研究。沙拉替尼对骨质疏松的治疗疗效,仍需进一步临床研究。

1.4 选择性雌激素调节剂——巴多昔芬 (Bazedoxifene)

巴多昔芬是一种有着新的化学结构的新一代选择性雌激素调节剂,在改善乳腺癌和子宫内膜组织的安全性的同时又提供对骨和血脂更好的疗效。Silverman 等^[12]对 6847 名绝经后骨质疏松患者评估巴多昔芬预防骨折的效能和安全性;受试者被随机分成 4 组,分别每天服用巴多昔芬 20mg 或 40mg,雷诺昔芬 60mg 或安慰剂,3 年中新脊椎骨折率在巴多昔芬 20、40mg 治疗组和雷诺昔芬 60mg 治疗组与安慰剂组相比较明显的降低 ($P < 0.05$),分别降低 2.3%、2.5% 和 4.1%,相对应的骨折风险也分别降低 42%、37% 和 42%。巴多昔芬 20mg 治疗组较安慰剂组可以使非椎体骨折的发生风险降低 50%,较雷诺昔芬 60mg 治疗组可以使非椎体骨折的发生风险降低 44%。通过对以上数据的析因分析,巴多昔芬与安慰剂组及雷诺昔芬相比,可以明显降低高危人群非椎体骨折的发生率,并且巴多昔芬可以比雷诺昔芬更有效地减少非椎体骨折的风险。深静脉血栓在巴多昔芬 10、20、40mg 和雷诺昔芬 60mg 治疗组及安慰剂组的发生率分别为 0.4%、0.5% 和 0.4%、0.1%,巴多昔芬和雷诺昔芬治疗组深静脉血栓的发生率无明显差异。在 2 个临床三期的研究^[13,14]中,巴多昔芬表现出对绝经后妇女的脂类代谢表现出良好的效果,其可以降低总胆固醇和低密度脂蛋白,增加高密度脂蛋白,而对甘油三酯的代谢无影响。Archer 等^[15]对绝经后骨质疏松患者为期 3 年的治疗性研究中,巴多昔芬治疗组、雷诺昔芬治疗组、安慰剂组在子宫内膜厚度、子宫内膜异常增生及子宫内膜癌的发生率方面没有明显差异;乳房疼痛、乳腺囊肿、乳腺癌的报道率低,并且均匀的分布在各组之间。最近完成的一项为期 2 年的跨国

的随机双盲的安慰剂有效控制的临床 3 期实验对 3397 名年龄在 40 ~ 75 岁拥有一个完整子宫的绝经后女性用巴多昔芬/CE 进行评估。与安慰剂相比,用巴多昔芬 20mg 和 40mg 组分别结合 0.45mg 和 0.625mg 的共轭雌激素 (CE) 治疗 24 个月,可以增加脊椎和全髋的骨密度。而子宫内膜异常增生 (活检来鉴定) 和子宫异常出血的发生率,巴多昔芬/CE 和安慰剂组没有明显差别^[16,17]。并且巴多昔芬 20mg 和 40mg 组分别结合 0.45mg 和 0.625mg 的共轭雌激素不仅可以明显降低潮热发生的频率和潮热发生的严重程度,还可以改善阴道的萎缩^[18]。巴多昔芬已经证明有着良好的安全性和耐受性,巴多昔芬代表着 一类新的有前途的预防和治疗绝经后骨质疏松新疗法,并且可以与共轭雌激素进行应用来治疗妇女相关的更年期症状。总的说来,这些结果表明巴多昔芬是一种有前途的预防和治疗绝经后骨质疏松症的药物。

2 促进骨合成药物

与抗骨吸收的治疗方法相比,促进合成的药物明显提高骨的形成,而不是防止骨量的进一步丢失,从而使骨量在短时间明显的增加。目前被批准的促骨合成药局限于甲状旁腺素 (PTH) N-端 (1-34) 片段立特帕太,或全长的甲状旁腺素 (PTH, 1-84)。

2.1 钙感受受体 (CASR) 的拮抗剂 Calcilytic

Calcilytic 代表着 一类新的促骨形成药,他们作为钙感受受体 (CASR) 的拮抗剂,模仿低钙血症,从而唤起 PTH 的短脉冲释放。Calcilytic 给药方法与 PTH 相反,可以口服给药,从而避免了注射给药。治疗指数窄是这些药物的主要的实际障碍。理论上讲,高振幅的 PTH 脉冲快速的正常化可以转变成促进骨合成的作用。因为不适宜的 药物动力学和缺乏有效的安全性^[19],许多涉及 Calcilytic 药物的方案已经被中断 (NCT00471237)。这些化合物导致 PTH 持续的分泌,让人们想起了原发的甲状旁腺功能亢进 (一种骨代谢异常的疾病)。目前,一种药代动力学被改进了的新的 Calcilytic 药物 profileare 正在评估^[20]。最先进的这类化合物是 MK-5442,正在用于对绝经后妇女进行临床 2 期实验中,结果将在 2012 年揭晓。

2.2 Wnt 信号拮抗剂抑制剂和抗体疗法

Wnt 信号通路可以促进成骨细胞的分化从而促进骨的合成。Wnt 信号依赖的细胞核的 β -连环蛋白的积聚是成骨细胞分化和骨形成的主要触发

点^[21]。内源性的 Wnt 信号抑制剂,硬化蛋白和 DKK-1,目前潜在的治疗目标是增加成骨细胞来促进骨的形成,这正在临床实验之中^[22]。

2.2.1 Dickkopf-1 抗体(Dickkopf-1 antibodies)

对 DKK-1 的中和作用的研究仍然局限在临床前试验,DKK-1 的封闭作用对类风湿关节炎患者的模型具有抑制骨流失作用^[23]。在骨髓瘤模型中,DKK-1 的抑制作用阻止溶骨性病变的发生,并且增加骨形成的速度^[24]。最近 DKK-1 抑制剂被用来对难愈的多发性骨髓瘤病人进行研究。然而,DKK-1 的中和作用对骨质疏松患者的疗效尚未有研究进行报道。但值得注意的是,人类的恶性肿瘤如大肠癌和肝癌可以增加 Wnt 信号的传导^[25]。更重要的是,Wnt 抑制因子 1(WIF)——一种内源性 Wnt 信号抑制剂,在 75% 的骨肉瘤患者中缺席,导致其 Wnt 信号传输增强^[26]。虽然 van Buchem's disease 患者和巩膜硬化患者无恶性肿瘤的增加风险^[27]。但长期的 Wnt 信号拮抗需对骨骼及骨骼外的安全进行监测。

2.2.2 硬化蛋白抗体(Sclerostin antibodies)

硬化蛋白(Sclerostin)是由骨细胞分泌的用于阻止 Wnt 信号传导的一种分泌性蛋白。Wnt 信号通路可以促进成骨细胞的分化从而促进骨的合成,因此硬化蛋白抗体可以抑制硬化蛋白对 Wnt 信号的阻止,从而可以促进骨的合成。两种罕见以高骨量, van Buchem's disease, 巩膜硬化为特征的疾病,与硬化蛋白的编码基因钝化突变联系起来^[28]。这一发现强调了硬化蛋白在体内骨量平衡的重要作用,并且阐述了把硬化蛋白作为攻击目标与单克隆抗体结合可以增加骨的合成的基本原理。在用以卵巢切除术制作的绝经后大鼠模型^[29]中,给予硬化蛋白抗体可以增加大鼠所有骨骼部位的骨量,并且可以预防由于雌激素缺乏引起的骨量丢失。用硬化蛋白中和抗体给猕猴每月注射 2 次,使股骨颈,桡骨和胫骨的骨量从 11% 增加到 29%,并且增加了腰椎的骨强度^[30]。在临床一期的研究中^[31],单一的皮下注射硬化蛋白抗体(3mg/kg)可以很好的耐受,并且在第 21 天骨形成标志物增加 60%~100% 不等。值得注意的是,其促进骨形成但不改变骨吸收标志物的综合效应可以引导一种解耦联作用。一个临床 2 期的关于硬化蛋白中和抗体,阿伦膦酸钠,立特帕太疗效的对比研究正在进行。

3 小结

随着多种新的抗骨质疏松药物在临床实验中表

现突出,在未来几年里可以用来治疗骨质疏松的药物将会大大增加。目前,某些抗骨吸收药物虽然疗效突出,但是由于其本身的副作用及不适合长期给药而受到限制。为了让病人更好的长期坚持,许多新的药物通过简单的搭配有效的结合起来。然而,传统的抗骨吸收药比如氨基-双膦酸盐和抗 RANK 配体单克隆抗体地舒单抗可以严重的抑制骨吸收和骨合成,从而引起下颞缺血性坏死。相比之下,奥达卡替和沙拉替尼在某种程度上的代表着一类独特的抗骨吸收药,它们抑制破骨细胞活性的能力远远大于其对破骨细胞杀伤力。通过这些独特的细胞机制,通过旁分泌破骨细胞到成骨细胞的信号引起的解耦联作用,维持对骨吸收的抑制,同时促进正常的成骨细胞成骨作用。虽然这些有着解耦联作用的抗骨质疏松药物较传统的抗骨吸收药有着明显的优势,但是其疗效及相关副作用仍需长时间的观察。对有着严重骨质流失的绝经后骨质疏松患者,选择性雌激素调节剂巴多昔芬和 Wnt 信号拮抗剂抑制因子有着可喜的发展。骨质疏松的治疗由于越来越多的不同种类的新型药物进入临床而变的复杂,特别是对于基层的缺乏经验的年轻医师。因此,要成功的将这些新型的药物合理的用到患者骨质疏松治疗中去,需要实用和便捷的临床决策工具。骨代谢的生化标志物及 DXA 检查,可能会给医生的诊断及药物治疗提供帮助。由于骨代谢的生化标志物及 DXA 检查价格昂贵,现在仍需要一种廉价、便捷便于病人能够长期坚持的骨质监测工具。随着我们对骨细胞学新的知识及在其基础上新型抗骨质疏松药物的应用,我们扩大了治疗骨质疏松症和其他骨代谢疾病的策略选择范围,从而可以根据病人的不同情况,因人而异的为病人选择合适的治疗方法。

【 参 考 文 献 】

- [1] NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA, 2001, 285(6):785-795.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357:266-281.
- [3] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, 2010, 341: c3691.
- [4] Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*, 2007, 115:846-854.
- [5] Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-coated microneedle patch system: clinical

- pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. *Pharm Res*, 2011, 28(1):159-165.
- [6] Emery JG, McDonnell P, Burke MB, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem*, 1998, 273: 14363-14367.
- [7] Cummings SR, San Martin J, Mcclung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009, 361(8):756-765.
- [8] Henry D, Von Moos R, Vadhan-Raj S, et al. A doubleblind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, 20(4):12-17.
- [9] Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases; results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, (20) 7:21-26.
- [10] Tilman D, Rachner, Sundeep Khosla, Lorenz C Hofbauer, et al. Osteoporosis; now and the future. *Lancet* 2011, 377:1276-1287.
- [11] Gauthier JY, Chaurat N, Cromlish W, et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18:923-928.
- [12] Stoch SA, Zajic S, Stone J, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86: 175-182.
- [13] Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 937-947.
- [14] Hannon RA, Clack G, Rimmer M, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 463-471.
- [15] Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:1923-1934.
- [16] Miller PD, Chines AA, Christiansen C, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo, and active-controlled study. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:525-535.
- [17] Adachi JD, Chesnut CH, Brown JP, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-and active-controlled clinical trial. Poster presented at 35th European Symposium on Calcified Tissues, May 24-28, 2008, Barcelona, Spain.
- [18] Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause*, 2009, 16: 1109-1115.
- [19] Pickar JH, Yeh I-T, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/ conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*, 2009, 92:1018-1024.
- [20] Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, et al. Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J Clin Invest*, 2000, 105:1595-1604.
- [21] Balan G, Bauman J, Bhattacharya S, et al. The discovery of novel calcium sensing receptor negative allosteric modulators. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19:3328-3332.
- [22] Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*, 2004, 341:19-39.
- [23] Hoepfner LH, Secretó FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13:485-496.
- [24] Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*, 2007, 13:156-163.
- [25] Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:425-436.
- [26] Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1653:1-24.
- [27] Kansara M, Tsang M, Kodjabachian L, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119:837-851.
- [28] Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 577-589.
- [29] Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*, 2001, 10:537-543.
- [30] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:578-588.
- [31] Ominsky MS, Vlasseros F, Jollette J, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 948-959.
- [32] Padhi D, Stouch B, Jang G, et al. Anti-sclerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (suppl 1):S37.