

· 综述 ·

绝经后骨质疏松症的治疗进展

方岩 朱涛*

甘肃省第二人民医院 ICU, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R45 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1192-09

摘要: 骨质疏松症是一个与老龄化进程息息相关的全球性健康问题,骨质疏松症患者不仅经常被漏诊,而且常常不能得到及时治疗。正因为如此,骨质疏松症直接导致了高发病率、高死亡率以及生活质量的下降。雌激素缺乏是绝经后骨量丢失的一个主要影响因素,50 岁女性其一生中发生骨折风险的概率大约是 50%,对骨质疏松症进行针对性的治疗可以预防这些骨折的发生。除此之外,非药物性的治疗还包括健康饮食、防止跌倒以及适当的体育锻炼;药物治疗主要包括钙剂、维生素 D 以及抗骨吸收药物(选择性雌激素受体调节剂、激素替代治疗、双膦酸盐类药物、狄迪诺塞麦)、骨形成药物(特立帕肽)和混合型制剂(雷尼酸锶)在内的骨活性药物。双膦酸盐类药物(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸钠)是目前骨质疏松症治疗中最常应用的抗骨吸收药物,但由于其依从性、耐受性较差,加之不良反应的影响,会限制其从抗骨吸收治疗中的获益。目前已在研发针对骨细胞信号传导研究基础上的一些新药,并且正在进行疗效评估的临床试验。

关键词: 骨质疏松症;治疗;绝经后;抗骨吸收

An overview on the advance in the treatment of postmenopausal osteoporosis

FANG Yan, ZHU Tao*

The Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: ZHU Tao, Email: fangyan0126@126.com

Abstract: Osteoporosis is a worldwide health problem related to the aging of the population, and it is often underdiagnosed and undertreated. It is related to substantial morbidity, mortality, and impairment of the quality of life. Estrogen deficiency is the major contributing factor to bone loss after menopause. The lifetime fracture risk at 50 years of age is about 50% in women. The aim of the osteoporosis treatment is to prevent fractures. Non-pharmacological treatment involves a healthy diet, prevention of falls, and physical exercise programs. Pharmacological treatment includes calcium, vitamin D, and active medication for bone tissue such as anti-resorptives (i.e., SERMs, hormonal replacement therapy, bisphosphonates, denosumab), bone formers (teriparatide), and mixed agents (strontium ranelate). Bisphosphonates (alendronate, risedronate, ibandronate, and zoledronate) are the most used anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. Poor compliance, drug intolerance, and adverse effects can limit the benefits of the treatment. Based on the knowledge on bone cell signaling, novel drugs are developed and are being assessed in clinical trials.

Key words: osteoporosis; treatment; post-menopause; anti-resorption

绝经后骨质疏松症在多数病例中都表现为一种静悄悄的疾病,在出现骨质疏松骨折之前没有任何症状,其以骨密度(bone mineral density, BMD)降低和骨微观结构改变为特征,从而导致骨强度下降和骨折风险增加^[1]。绝经后骨量丢失的主要影响因素是雌激素缺乏,更年期雌激素的减少会诱发破骨细胞分化过程中一个重要信号传导通路(RANKL)中破骨细胞细胞膜上 RANK 受体的增加,以及成骨细胞骨保护素(OPG)分泌的减少,在 RANKL 系统

中,成骨细胞及骨髓基质细胞表达 RANKL,激活破骨细胞前体细胞表面的 RANK 受体,促进破骨细胞的分化及骨吸收活性,这种失衡直接导致骨量的快速丢失,并且增加了骨质疏松骨折的发生风险,而这种状况不仅经常被漏诊,而且也得不到相应的治疗。正是由于骨质疏松症的高发病率以及其严重的骨质疏松骨折发生后果,世界卫生组织(WHO)将骨质疏松症定义为一种值得关注的主要公众健康问题^[2]。目前,50 岁的女性其一生中骨质疏松骨折的发生风险接近 50%,骨质疏松症会导致终生残疾,会增加死亡率,也会使生活质量大大下降,骨质疏松骨折治

* 通信作者: 朱涛, Email: fangyan0126@126.com

疗中所产生的费用也会给整个医疗救助体系造成一个巨大的负担,并且这种负担也会随着老龄人口的逐年增加而日益沉重^[1]。在有关拉美国家人口的研究中显示,由于样本量、样本筛选标准以及研究方法的不同,骨质疏松症发病率的变化范围从 22.2% ~ 33.8%^[3],而源于各种频发跌倒事件所致的骨质疏松脆性骨折的发病率也高达 11% ~ 23.8%。其中死亡率也随着肢体活动障碍、生活质量退变的增加而明显增高,为 21.5% ~ 30%^[3]。在拉美国家,每个绝经后骨质疏松症的病人每年用于骨质疏松症治疗的费用大约是 775 美元^[4],拉美公立医院平均住院 11 d 的髌部骨折保守住院费用大约要花费 39.4 万美元^[5],而半年后的死亡率却高达 23.3%^[6]。而在私立医院,取决于药物和手术干预的过程,髌部骨折的平均住院日大约需要 9.21 d,但平均住院费用却高达 120 万美元^[5]。无论采用药物还是非药物的治疗手段,骨质疏松症治疗的最终目标是要预防骨质疏松骨折,本文旨在针对骨质疏松症的治疗进行综述。

1 非药物治疗

受遗传因素的主要影响,峰值骨量形成于 30 岁左右,并且在某种程度上会因生活方式以及健康状况而发生改变,一些诸如营养状况、激素水平、体育锻炼、医疗条件、吸毒、酗酒、吸烟等在内的这些因素也会影响峰值骨量的形成,因此,应当鼓励病人戒烟,减少过量饮酒及咖啡因的摄入^[7]。对于病人来说,还应当关注其居家生活的安全,将居家防跌倒的策略尽快提上议事日程。此外,像眩晕、体位性低血压,视力减退,足部疾病及足或脚趾畸形等等这些疾病也应当被关注并且及时进行相关干预^[7]。在骨质疏松症以及骨量减少患者中进行的一些研究表明,包括冲击训练、专项力量训练、平衡训练以及协调训练在内的体育锻炼项目不仅可以保持或者增加脊柱和髌部的骨密度,而且可以减少跌倒的发生频率^[8]。

2 药物治疗

2.1 钙剂

长期钙摄入不足会导致负钙平衡而引起代偿性继发性甲状旁腺机能亢进,从而促进骨吸收并且增加骨折的发生风险。依据美国医学会颁布的指南,绝经后女性每日推荐的钙剂摄入量是 1 200 mg,最高不能超过每日 2 000 mg^[9],并且推荐钙摄入优先

从饮食中获得。对于绝经后的女性通过快速问卷调查针对钙剂摄入这一问题进行评估,如果未能达到目标值,那么第一步就是要加大从饮食中的摄入,特别是源自乳制品的摄入,如果通过饮食摄入仍达不到目标值或者饮食摄入障碍,那么就必须要考虑补充钙剂。巴西学者 Pinheiro 等^[10]曾经报导,在巴西,绝经后女性每日平均钙摄入量只有 414 mg。目前有很多可供应用的钙盐制剂,但最常用的还是碳酸盐制剂和柠檬酸盐制剂,碳酸钙含有 40% 元素钙,而柠檬酸钙只含有 21% 的元素钙,此外,柠檬酸钙在体内的溶解不像碳酸钙那样更依赖于胃酸的分泌,这一特点对于老年人,服用质子泵抑制剂的病人以及肥胖症术后的病人来说就显得意义更为重要。对于钙剂的补充,不建议病人为增加吸收而单次剂量超过 500 mg,还有一些病人,与补充钙剂随之而来的恶心,消化不良以及便秘会降低补充钙剂治疗的依从性^[11]。基于以上分析,对于骨质疏松症的患者,中国营养学会推荐摄入钙 1 200 ~ 1 500 mg/d,维生素 D 800 IU/d。这个摄入量可以通过饮食结合药物补充来实现。牛奶中和上述试验中已经被证实有益于增加钙摄入的药物制剂中,其钙的吸收程度是相近的,因此,钙剂补充和乳制品中天然的钙,其作用是相似的。然而病人应当充分意识到,单纯补充钙剂或单纯补充维生素 D 都无益于防止骨丢失^[12-14]。

2.2 维生素 D

作为维生素 D 的来源,饮食中所获得的非常有限,而且其浓度主要依赖于紫外线照射后的皮肤合成。上世纪全球范围内出现的多种多样的社会变革对人类健康的影响也表现在全世界几乎所有的地区都出现了维生素 D 缺乏的高发病率,老龄人口数量的不断攀升,肥胖症的持续增加,大城市中越来越多潜在不良生活习惯的增加以及防晒霜的过度使用,所有这些造成了目前维生素 D 普遍缺乏。与甲状旁腺素水平升高相关的维生素 D 水平的越来越低,产生的后果就是骨吸收率的逐渐增加以及骨质疏松骨折发生风险的逐渐增高。正是由于所出现的种种改变,美国医学会颁布了维生素 D 摄入推荐剂量的专家共识,建议 51 至 70 岁的老年女性,每日维生素 D 的推荐摄入量是 600 IU,70 岁以上的老年女性推荐摄入量为 800 IU,每日最高摄入量不超过 4 000 IU^[9]。美国内分泌学会颁布的指南中每日维生素 D 的推荐摄入量是 1 500 IU ~ 2 000 IU,最高不超过 10 000 IU^[15]。评估维生素 D 水平最好的检测

方法可以通过检测 25(OH)D 水平来进行,美国医学学会认为,几乎所有的个体中,保持骨骼健康良好状态所必须的 25(OH)D 水平为 20 ng/mL^[9],而美国内分泌学会则强烈建议,要维持一个良好而又充分的维生素 D 水平,25(OH)D 水平应当高于 30 ng/mL^[15]。多数学者也认为,25(OH)D 水平波动的下限应该是 30 ng/mL,因为这一水平不仅恰好可以维持较低的甲状旁腺素水平,而且还可以使钙吸收达到最大化,使骨密度(BMD)维持在最高水平,减少骨量丢失的概率,降低跌倒的发生频率,并且减少骨质疏松骨折的发生概率^[16]。如果成年人 25(OH)D 水平非常低,甚至在 20 ng/mL 以下,那么其每天维生素 D 的摄入量应该达到 7 000 IU,或者周摄入量达 50 000 IU,持续 6~8 周或更长的时间^[15]。就经验而言,对于骨质疏松症的病人,要维持 25(OH)D 水平在正常范围内(大于 30 ng/mL),那么维生素 D3 的日摄入量至少应该在 1 000 IU 以上。在拉美国家,维生素 D 缺乏或生成机能障碍非常常见,特别是在老年人群中,即便日照充沛也很常见,年龄、性别、种族、地域以及日光暴露的程度是维生素 D 缺乏或生成机能障碍的主要决定因素^[17-18]。

2.3 激素替代治疗(HRT)

有资料表明,在末次月经前 2~3 年就开始出现骨量丢失,而这一过程也正因为雌激素的匮乏而加速了绝经的进程,整个过程会持续将近 5~10 年。雌激素缺乏不仅与破骨细胞寿命的增加以及相伴随成骨细胞寿命的降低相关,而且还与骨髓中包括肿瘤坏死因子(TNF- α)以及其他因子在内的骨吸收细胞因子前体水平增加有关^[19]。这些细胞因子不仅激活破骨细胞前体细胞,而且还增加了调节破骨细胞生长、活性、以及寿命的主要分子的基因表达,这也就是日前所说的在 RANKL 系统中,成骨细胞及骨髓基质细胞表达 RANKL,激活破骨细胞前体细胞表面的 RANK 受体,促进破骨细胞的分化及骨吸收活性^[19]。大量证据表明,绝经后女性中即使残存很小剂量的雌激素水平,那么对于减少骨吸收也非常重要,这也就是为什么女性乳腺癌病人应用芳香化酶抑制剂治疗时会增加骨量丢失风险的原因所在^[19]。这种通过雌激素替代治疗来抑制破骨细胞活性的治疗方法已经有效应用了十余年,而且这也是绝经后骨质疏松症预防和治疗的主要方法之一。日前,雌激素替代治疗的主要适应症是中和重度绝经期综合征(例如血管舒缩综合征、阴道萎缩等等)^[1]。在 Wells 等^[20]通过 57 例安慰剂对照的随

机试验研究而进行的荟萃分析中对绝经后女性激素替代治疗(HRT)的有效性进行了评估,结果发现,相比安慰剂,雌激素对于保持和增加 BMD 更为有效,而且,在绝经早期,骨量丢失几乎与雌激素分泌停止同时出现,在这一研究中,Wells 等^[20]还发现,HRT 具有减少椎体骨折(5 例相对发生风险的比率为 66%)和非椎体骨折(6 例相对发生风险的比率为 87%)发生事件的趋势。但即便如此,长期 HRT 治疗也会增加诸如中风以及静脉血栓栓塞性疾病这些不良健康事件的发生风险,在一项旨在针对女性健康的发起倡议研究中发现,接受雌激素和孕激素治疗的女性,乳腺癌发生风险的增加虽然小但却很显著,同时还发现,子宫切除术后单用雌激素治疗的女性,其浸润性乳腺癌发生风险的概率相比安慰剂组却减少了 23%($P=0.06$,差异无统计学意义)^[21]。

2.4 选择性雌激素受体调节剂(SERMs)

选择性雌激素受体调节剂是指一类结构多样的化合物,可与雌激素受体(ER)紧密结合,在不同的靶组织依据细胞种类和激素环境的不同,可以表现为雌激素激动剂(骨组织和心血管系统)或拮抗剂(乳腺和特定情况下的子宫内膜)的作用,依 SERM 化合物的结构主要可分为以下几类:三苯乙烯类,以他莫昔芬为代表;二氢萘类,以托瑞米芬为代表;苯并噻吩类,以雷洛昔芬为代表;以及一些近年发展的新合成化合物。雷洛昔芬(60 mg/d)目前已用于绝经后骨质疏松症的预防和治疗,雷洛昔芬治疗对于骨转化标志物的影响相比双膦酸盐类药物治疗的影响,通常作用更轻微,前者可以使骨转化标志物水平下降 30%~40%,而后者将近下降 50%~70%^[22]。此外,对于骨密度的影响也同样如此^[23]。雷洛昔芬多重效果评价(MORE)的临床试验研究表明,在长达 3 年的随访观察中,雷洛昔芬可以使椎体骨折的发生风险(相对风险比率 70%)下降 30%,但对于非椎体骨折的发生风险却并无影响^[24],在 MORE 的延伸试验研究,即盐酸雷洛昔芬药物作用持续性的相关性研究(CORE)中也证实了这一点,在随访观察 8 年之后,雷洛昔芬治疗并不能够降低非椎体骨折的发生风险^[25]。雷洛昔芬也能够降低雌激素受体阳性乳腺癌(相对风险比率 24%)和子宫内膜癌(相对风险比率 62%)的发生风险^[25-26]。在一项涉及心血管系统疾病高危风险的绝经后女性长达 5 年的实验研究,即雷洛昔芬在心脏疾病中的应用(RUTH)这一研究显示,雷洛昔芬可以增加致命性卒中(绝对风险增加 0.7%)和静脉血栓栓塞性疾病(绝对风

险增加 1.3‰) 的发生风险^[27]。一般来说, 雷洛昔芬的药物耐受性相对较好, 只有不到 10% 的患者服药后会出现短暂的面色潮红以及下肢痉挛, 因此, 对于存在此类症状的绝经后女性不推荐应用此药^[24]。近年来, 一些新型选择性雌激素受体调节剂已经开始进行研发, 但其中一些由于严重的不良反应, 用药安全性以及药物耐受性而中断或者停止了。在拉索昔芬降低绝经后女性相关疾病发生风险评估的研究 (PEARL) 中显示, 8 556 例绝经后女性, 每天服用拉索昔芬 0.5 mg, 随访观察 3 年, 可以使椎体骨折 (绝对风险概率 58%) 的发生风险下降 42%, 随访观察 5 年, 可以使非椎体骨折 (绝对风险概率 76%) 的发生风险下降 24%; 同时, 雌激素受体阳性乳腺癌 (绝对风险概率 19%)、冠心病 (绝对风险概率 68%) 以及卒中 (绝对风险概率 64%) 的发生风险也均有所下降, 但却增加了静脉血栓栓塞性疾病、血管扩张症状以及下肢痉挛的发生风险, 此外, 对于宫颈息肉及子宫内膜肥厚的发生风险也有所增加, 但是, 对于子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生的发生风险却并无增加^[28]。在一项巴多昔芬 20 mg 给药以及 40 mg 给药连续 5 年的观察研究中显示, 两种不同给药剂量使椎体骨折的发生风险分别下降了 35% 和 40%, 同时使骨密度有所增加, 骨转化标志物水平下降, 并且不会引起血脂水平升高。在一项骨折高危亚群的后续分析研究中, 相比安慰剂组, 20 mg 巴多昔芬可以使非椎体骨折的发生风险显著下降将近 37%, 并且没有明显刺激子宫内膜增生的作用, 但却可以增加血管扩张症状, 下肢痉挛以及静脉血栓栓塞性疾病的发生风险^[29]。目前, 巴多昔芬和拉索昔芬已被欧盟批准用于绝经后骨质疏松症的治疗, 但在拉美国家尚未开始应用。

2.5 双膦酸盐类药物

作为应用最广泛的抗骨吸收抑制剂, 双膦酸盐类药物在全球应用已将近 30 余年。这是一类与羟基磷灰石具有高亲和力的合成的焦磷酸盐类似物, 其与矿化组织结合紧密, 尤其在活性重构位点, 这种结合就更加紧密, 此外, 双膦酸盐类药物在骨重吸收期间虽然可以被破骨细胞移除, 但其却不会随骨骼新陈代谢而排出体外, 因此, 它又可以被矿化组织重新结合。基于这一特性, 双膦酸盐类药物在骨骼系统中至少可以保持长达 10 年之久。这类药物氨基侧链的结构变化直接影响着其在骨骼亲和力及药效强度方面的药理学活性, 这些最有效的药物分子一般都含有一个含氮侧链, 比如阿仑膦酸钠、利塞膦酸

钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸钠。在骨骼亲和力的紧密程度上依次增加的药物顺序是: 利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、阿仑膦酸钠和唑来膦酸钠^[30]。双膦酸盐类药物的作用机制是使甲戊二羟酸途径的一种酶, 即法呢基焦磷酸合成酶受到抑制, 并且同时阻断了 GTP 结合蛋白的异戊二烯化, 这两者在破骨细胞的细胞结构功能和代谢方面都是重要而且必要的。因此, 从根本上说, 双膦酸盐类药物是通过使破骨细胞发生细胞凋亡而减少或者降低骨转化的概率。这类药物中抑制法呢基焦磷酸合成酶的作用由弱到强的顺序依次是: 唑来膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠和阿仑膦酸钠^[30-31]。事实上, 在多数试验研究中观察到的骨量增加与预先形成的骨单位的二次矿化有关, 而并非是增加了骨形成所致^[32]。双膦酸盐类药物中, 阿仑膦酸钠可以口服一次 70 mg 周剂量给药, 伊班膦酸钠可以口服一次 150 mg 月剂量给药, 而利塞膦酸钠可以分别口服一次 35 mg 或者 150 mg 周剂量或者月剂量给药。口服双膦酸盐类药物吸收差 (不足 1%), 单剂服用仅限于白开水冲服, 而且必须是前一晚禁食, 晨起空腹时服用, 服药后不仅 30~60 min 内不能进食水, 而且需保持直立位至少 1 h, 以防止胃食管返流而损伤粘膜^[30-31]。伊班膦酸钠还可以每 3 月静脉给药 1 次, 1 次 3 mg, 而唑来膦酸钠可以 1 年静脉给药 1 次, 1 次 5 mg, 这种给药方式的主要不良反应是一种与细胞因子 (肿瘤坏死因子, 干扰素和白介素-6) 释放相关性的自限性类流感样症候群 (急性期反应), 表现为解热镇痛药可以缓解的轻微发热和肌肉疼痛, 这些不良反应通常在 1~2 d 内逐渐减轻, 并且随着之后体液的流失而逐渐痊愈^[30-31]。双膦酸盐类药物吸收后 50% 与骨组织紧密结合而发挥作用, 剩余的将通过代谢随尿液排出体外, 快速静脉给药时有时会出现肾毒性, 因此对于肌酐清除率低于 30~35 mL/min 的患者, 不推荐静脉给药。由于对胎儿的影响尚不确定, 因此, 双膦酸盐类药物应当慎用于育龄期或者备孕的绝经前女性人群^[30-31]。阿仑膦酸钠是第一个被 FDA 批准用于预防和治疗骨质疏松症的双膦酸盐类药物, 每次 70 mg 的周剂量给药已经证实在药效以及药物耐受性方面相同或者更优于每次 10 mg 的日剂量给药^[33]。在骨折干预的临床试验研究中 (FIT) 发现, 在既往至少存在一种陈旧性椎体骨折病史的个体中, 阿仑膦酸钠可以使新发椎体骨折的发生概率减少 47% (相对风险比率 53%), 使髌部骨折的发生风险下降 51% (相对风险比率 49%)^[34], 在既往没有骨折病史

的个体中,随访观察4年,阿仑膦酸钠可以使椎体骨折的发生风险下降44%(相对风险比率56%)^[35]。在福善美国际性试验研究中(FOSIT)发现,阿仑膦酸钠可以使非椎体骨折的发生风险下降47%^[36-38]。在髌部骨折干预试验研究中发现,利塞膦酸钠可以使骨质疏松症女性髌部骨折的发生概率下降40%(相对风险比率为60%)^[39],利塞膦酸钠的给药方式可以1次35 mg按周剂量给药,也可以1次150 mg按月剂量给药。在口服伊班膦酸钠对北美和欧洲骨质疏松性椎体骨折发生概率的影响观察研究(BONE)中,研究对象按照伊班膦酸钠不同的给药方式进行分组,分别为1次2.5 mg日剂量持续给药以及间歇性给药,每隔3月给药1次,每次隔日给药20 mg,连续1个月。观察3年发现,与安慰剂组相比,口服伊班膦酸钠日剂量持续给药和间歇性给药方式使新发椎体骨折的发生风险分别显著降低62%和50%。由于全部研究对象均非骨质疏松性骨折发生的高危人群,因此,在伊班膦酸钠与安慰剂组中,非椎体骨折的发生概率大体相当^[40]。在女性口服伊班膦酸钠月剂量给药的观察研究(MOBILE)中,与日剂量给药相对比,伊班膦酸钠分别按照50 mg,100 mg及150 mg月剂量给药进行评估,连续观察2年结果发现,相比日剂量给药方式,所有月剂量给药方式均证实有效,其中以150 mg月剂量给药方式为优,不仅如此,所有月剂量给药方式在增加髌部骨密度方面均同样优于日剂量给药方式^[41]。在伊班膦酸钠静脉给药方式的观察研究(DIVA)中,与口服伊班膦酸钠2.5 mg日剂量给药方式相比,伊班膦酸钠每2月静脉给药1次,每次2 mg,与每3个月静脉给药1次,每次3 mg,这两种方式和日剂量2.5 mg口服给药途径疗效基本相当^[42]。在唑来膦酸年剂量给药减少骨折发生风险及健康转归的观察研究(HORIZON)中,唑来膦酸连续观察3年每次5 mg年剂量给药,对其疗效进行评估,发现其使存在形态学改变的椎体骨折的发生风险减少了70%(相对发生风险的概率为80%),使髌部骨折的发生风险减少41%(相对发生风险的概率为59%)^[43-45]。双膦酸盐类药物在口服用药过程中,有报导的最常见的不良反应是胃食管的不耐受性,这一点至少占据了受试人群的10%^[46-47],在HORIZON试验研究中曾经报导了双膦酸盐类药物可以增加房颤的发生风险^[43],但在其他的观察研究中却并没有发现任何一种双膦酸盐类药物可以使这一风险发生的概率增加^[47]。在大剂量静脉应用双膦酸盐类药物并且药

物出现蓄积的癌症患者中首次报导了下颌骨坏死(ONJ)的严重不良反应^[30,46-47]。双膦酸盐类药物已被广泛用于治疗以骨吸收为主要特征的疾病。尽管这些药物用于此是非常有效的,但双膦酸盐相关的骨坏死是一个非常重要的不良反应。在应用双膦酸盐类药物治疗时,必须考虑到骨坏死的发生和缺乏应对这种骨坏死有效的治疗措施的事实。必须认真分析风险和效益的关系,并且必须向病人解释这种治疗的利弊。对接受双膦酸盐类药物治疗的病人,必须进行严格的口腔卫生措施和定期进行牙科评估。牙医必须知道双膦酸盐治疗所涉及的风险,并准备以正确的方式评估和治疗这些患者^[48]。在接受长期双膦酸盐类药物治疗的病人中,曾经报道过出现非典型性低能量非创伤性股骨粗隆下及股骨干骨折的病例,这些病例,在出现骨折之前,一般都有典型局部疼痛(腹股沟以及大腿)的前驱症状,放射线检查可以发现,股骨近端侧面的骨皮质增厚,而这一部位恰恰是股骨承受高应力的部位,日前这种骨折与应用双膦酸盐类药物之间的相关性已经有所关注,而且原因很可能与长期应用双膦酸盐类药物造成的骨转化受到抑制有关^[30,47]。这种假设源自一些小样本病例研究的回顾性分析,日前还缺乏这种非典型骨折发生风险增加的随机对照试验研究的证据,还有一些其他的风险因素可能也与双膦酸盐类药物诱发的骨转化减少或者抑制有关,这些因素包括应用糖皮质激素开始或者伴随治疗的年龄过早,应用质子泵抑制剂或者其他抗骨吸收药物^[30,47]。日前应用双膦酸盐类物理理想的治疗周期还不确定,但已有足够多的证据表明,抗骨吸收药物对于减少骨折的发生风险确实有效,并且这些药物在超过3~5年的时间里都具有良好的依从性,此外,应用双膦酸盐类药物治疗,就应当考虑到药物蓄积的问题,因为这类药物会蓄积在骨骼中,在治疗停止后的数月甚至数年内,引起一个像蓄水池一样的持续释放,阿仑膦酸钠日剂量10 mg(或者周剂量70 mg)治疗停药10年后,在之后的超过数月至数年间,自骨骼中释放的阿仑膦酸钠的量将相当于常规服药量的1/4(2.5 mg/d或者70 mg/月),还需要引起我们重视的是,双膦酸盐类药物在长期治疗过程中,会引起潜在过度抑制骨骼重建以及抑制骨骼微损伤修复的作用,从而导致过度骨矿化而增加骨骼微观结构的破坏^[37]。

2.6 降钙素

在防止骨质疏松性骨折再次发生的临床研究

(PROOF)中显示,鲑降钙素 200 IU 可以使新发椎体骨折的发生风险显著下降 33% (相对风险比率为 67%),使既往有骨折史的女性患者再发椎体骨折的发生风险下降 36% (相对风险比率为 64%)。鲑降钙素鼻喷剂可能会引起偶发的鼻炎,而其他一些并发症诸如头痛、面色潮红、恶心及腹泻等,在鲑降钙素皮下给药途径中较静脉给药途径相对更为多见。降钙素使髌部骨折及非椎体骨折发生风险下降的研究鲜有报导^[49]。目前,降钙素已经作为二线或者三线药物用于骨质疏松症的治疗。

2.7 地诺单抗(狄迪诺塞麦)

地诺单抗(狄迪诺塞麦)是一种特异性靶向核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂,它可以阻止 RANKL 和其受体物质结合,抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度。地诺单抗每 6 个月单次剂量 60 mg 皮下注射给药一次。地诺单抗的体内代谢主要依赖于网状内皮系统,而非经肾脏排泄,因此,地诺单抗可以应用于合并肾功损害的病人。在地诺单抗每 6 个月给药一次治疗骨质疏松症对于减少骨折发生风险的评估研究(FREEDOM)中发现,地诺单抗连续应用 3 年,治疗组在腰椎骨密度和全髌骨密度均有显著增加,分别为 9.4% 和 4.8%,地诺单抗降低新发椎体骨折、髌部骨折以及非椎体骨折发生风险的概率分别为 68%、40% 和 20%。虽然地诺单抗引起蜂窝织炎的发生风险非常低,但与安慰剂组相比,接受地诺单抗治疗的病人中,发生蜂窝织炎的概率仍略有升高^[50]。在更进一步的长期随访观察中,6 年内腰椎和全髌的骨密度分别增加了 15.2% 和 7.5%,与此同时,骨折的发生概率却依然很低,下颌骨坏死的少见病例却曾有过报导^[51]。地诺单抗停药的最初一年中,骨密度会快速下降,之后骨密度下降的频率会和安慰剂组大体相当,这说明地诺单抗停药后,并不会像双膦酸盐类药物一样产生累积而持续的残留效应^[52]。应用地诺单抗长期治疗,会使骨密度持续增加,使骨转化标志物下降,并且使椎体骨折和非椎体骨折的发生风险有所降低,少数病例会发生下颌骨坏死以及非典型股骨干骨折^[51]。

2.8 特立帕肽

小剂量甲状旁腺素(PTH)间歇给药可以增加成骨细胞活性并且促进骨形成。目前,两种甲状旁腺素多肽已被证实可以用于治疗骨质疏松症,它们是甲状旁腺素 1-34(特立帕肽)和甲状旁腺素 1-84,但在拉美国家,仅有特立帕肽可供使用,其给药方式

为日剂量 20 μ g 皮下注射给药。特立帕肽减少椎体骨折和非椎体骨折发生风险的概率分别是 65% 和 54%,由于出现髌部骨折的病例数较少,因此无法阐明特立帕肽可以显著减少髌部骨折的发生风险^[53]。由于临床前研究发现在大鼠体内出现骨肉瘤的发生风险,因此,特立帕肽推荐的最长治疗周期为 2 年^[54]。特立帕肽应用过程中还会出现无症状性高钙血症、偶发恶心、头晕、小腿痛性痉挛以及头痛。特立帕肽在临床中禁用于骨肉瘤的高危人群,包括儿童、青少年、乳腺 Paget 病、骨转移瘤以及无法解释的碱性磷酸酶升高。由于价格昂贵,特立帕肽被限制应用于治疗重度骨质疏松症。

2.9 雷尼酸锶

雷尼酸锶包含两个锶原子,这两个锶原子是像钙离子一样的二价阳离子。雷尼酸锶具有增加骨形成和减少骨吸收的双重功效,其确切的作用机制目前还不清楚。在脊柱骨质疏松干预治疗(SOTI)的试验研究中发现,雷尼酸锶日剂量 2 g 治疗的最初一年中,脊柱骨折的发生风险下降了 49%,并且在之后的 3 年随访研究中发现,这一风险下降的比率可达 41%^[55]。在周围性骨质疏松的治疗(TROPOS)研究中发现,非椎体骨折的发生风险下降了 19%,并且,在髌部骨折的高危女性人群中,髌部骨折的发生风险下降了 36%^[56]。雷尼酸锶常见的不良反应包括:恶心、腹泻以及轻度、一过性的肌酸激酶升高。其禁用于血栓栓塞性疾病的高危人群,还有报道在应用雷尼酸锶时出现了嗜酸性粒细胞增多合并全身症状的过敏反应。雷尼酸锶长期治疗的安全性表现在骨密度的持续增高以及骨折发生风险的降低^[57-58]。

3 新型骨质疏松靶向药物及作用机制

3.1 组织蛋白酶 K 抑制剂-奥当卡替

组织蛋白酶 K 是一种由破骨细胞产生,在骨吸收过程中破坏骨基质的溶酶体酶。而奥当卡替恰恰是这种酶的特异性抑制剂。II 期研究显示,绝经后女性接受奥当卡替治疗后 5 年,其脊柱和髌部的骨密度均有所增加,同时,相比骨形成,其可以使骨吸收大幅减少,而奥当卡替停药后,却可以使这些作用出现逆转,表现为快速的骨量丢失,奥当卡替的治疗周期至少 5 年,并且总体耐受良好^[59]。

3.2 抗骨硬化蛋白抗体

骨硬化蛋白是一种几乎完全由成骨细胞产生的蛋白质,其作用是阻止成骨细胞的 Wnt 信号传导通

路,成骨细胞膜上 Wnt 信号传导通路的激活可以诱发成骨细胞分化,新型抗骨硬化蛋白的单克隆抗体已被研发并且成为骨质疏松症治疗新型的前景广阔的靶向药物。

4 结论

总而言之,随着世界人口老龄化的不断进展,骨质疏松症由于远期存在一些可预见或者能够增加一些不良事件的发生风险而越来越受到临床的重视与关注。女性绝经期由于雌激素水平下降而使得破骨细胞活性及骨吸收增加,这些会导致骨量丢失并且增加骨折的发生风险。在开始药物干预治疗骨质疏松症之前,首先要注意保证钙剂摄入并且维持维生素 D 水平。与治疗同等重要的还有适度且持之以恒的体育锻炼并且注意防止跌倒。骨质疏松症的很多治疗药物已被证实可以预防骨折发生,并且安全用于临床。日前,对于骨质疏松症人群的筛查与随访还需要进行完善与改进,作为临床医生,对于骨质疏松症的高危人群也需要给予必要的干预与治疗。

【 参 考 文 献 】

- [1] Tremblay D, Patel V, Fifer KM, et al. Management of bone health in postmenopausal women on aromatase inhibitors (AIs): a single health care system experience[J]. Support Care Cancer, 2017,32(1): 3834-3841.
- [2] Kanis JA.WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report [J]. Osteoporosis Int, 2015, 4(6): 368-381.
- [3] Pinheiro Mde M, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need [J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2016,54(2): 164-170.
- [4] Kowalski SC, Szenjfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures [J]. J Reumatol, 2014,31(5): 938-942.
- [5] Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Cost of osteoporotic hip fractures in the Brazilian private health care system[J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2015,49(6): 897-901.
- [6] Fortes EM, Raffaelli MP, Bracco OL, et al. High morbidity and reduced level of osteoporosis diagnosis among elderly people who had hip fractures in São Paulo City[J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2015,52(7): 1106-1114.
- [7] Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 818-839.
- [8] Lirani-Galvão AP, Lazaretti-Castro M, Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis [J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2016,54(2): 171-178.
- [9] Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline [J]. J Am Diet Assoc, 2016, 98(6): 699-706.
- [10] Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women — the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) [J]. Nutr J, 2015, 29: 6-8.
- [11] Manocha A, Srivastava LM, Bhargava S, et al. Lead as a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women [J]. Indian J Clin Biochem, 2017,32(3): 261-265.
- [12] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis [J]. BMJ, 2014, 29: 34-41.
- [13] Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2016, 12(2): 105-116.
- [14] Bockman RS, Zapalowski C, Kiel DP, et al. Commentary on calcium supplements and cardiovascular events [J]. J Clin Densitom, 2016, 15(2): 130-134.
- [15] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 96(7): 1911-1930.
- [16] Veugelers PJ, Pham TM, Ekwari JP. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the general population [J]. Nutrients, 2015, 7(12): 10189-10208.
- [17] Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial [J]. Osteoporosis Int, 2013, 24(10): 2707-2712.
- [18] Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES) [J]. BMC Endocr Disord, 2013, 13(1): 14.
- [19] Ohta H. Bone metabolism and cardiovascular function update. Estrogen and its therapeutic potential for bone and vascular health [J]. Clin Calcium, 2014, 24(7): 107-115.
- [20] Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women [J]. Endocr Rev, 2016, 23: 529-539.
- [21] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. JAMA, 2014, 291(14): 1701-1712.

- [22] Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 87 (3): 985-992.
- [23] 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]. *J Intern Med*, 2014, 255(4): 503-511.
- [24] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [J]. *JAMA*, 2016, 282(7): 637-645.
- [25] 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]. *J Bone Miner Res*, 2015, 20(9): 1514-1524.
- [26] Vogel VC, 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 [J]. *JAMA*, 2016, 295(23): 2727-2741.
- [27] Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women [J]. *N Engl J Med*, 2016, 355(2): 125-137.
- [28] LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 102(22): 1706-1715.
- [29] Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Bazedoxifene Study Group. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 23(1): 351-363.
- [30] Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 95(4): 1555-1565.
- [31] Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action [J]. *Endocr Rev*, 2015, 19(1): 80-100.
- [32] Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women [J]. *Bone*, 2016, 27: 687-694.
- [33] Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group [J]. *Aging (Milano)*, 2014, 12(1): 1-12.
- [34] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [J]. *Lancet*, 2014, 348(9041): 1535-1541.
- [35] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial [J]. *JAMA*, 2013, 280(24): 2077-2082.
- [36] Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 9(5): 461-468.
- [37] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial [J]. *JAMA*, 2016, 296(24): 2927-2938.
- [38] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 11(1): 83-91.
- [39] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2013, 344(5): 333-340.
- [40] Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 19(8): 1241-1249.
- [41] Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 20(8): 1315-1322.
- [42] Delmas PD, Adami S, Strigala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study [J]. *Arthritis Rheum*, 2016, 54(6): 1838-1846.
- [43] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 356(18): 1809-1822.
- [44] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture [J]. *NEJM*, 2015, 357: 40967.
- [45] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 27(2): 243-254.
- [46] Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of

- discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk --a perspective [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 27 (5):963-974.
- [47] Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 89 (2):91-104.
- [48] Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al.; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis; executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs[J]. *J Am Dent Assoc*, 2015, 142(11):1243-1251.
- [49] Chesnut CH, 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. PROOF Study Group[J]. *Am J Med*, 2015, 109 (4):267-276.
- [50] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 361 (8): 756-765.
- [51] Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11):4483-4492.
- [52] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 96(4):972-980.
- [53] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 344(19):1434-1441.
- [54] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 349(13):1207-1215.
- [55] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 350(5): 459-468.
- [56] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 90(5):2816-2822.
- [57] Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 23(3): 1115-1122.
- [58] Nielsen SP, Slosman D, Roux C, et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry [J]. *J Clin Densitom*, 2016, 2(4): 371-379.
- [59] Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 27(11):2251-2258.

(收稿日期: 2018-08-14;修回日期: 2018-09-17)