

## · 综 述 ·

# 骨质疏松症的药物治疗现状

陈士景 凌 静(杭州 310013 中国人民解放军第 117 医院)

**摘要** 目的:介绍骨质疏松症的药物治疗现状。方法:参考国内外文献,从药理作用、临床疗效和不良反应及发展前景等方面综述  $V_D$ 、降钙素、雌激素、双膦酸盐、氟化物、甲状旁腺激素、 $V_{K_2}$ 、伊普拉芬、钙剂和骨生长因子制剂等骨质疏松症治疗药物。结果与结论:上述十类药物对骨质疏松症治疗都有效,其作用机制及疗程长短尚待深入研究。

**关键词** 骨质疏松症;药物治疗; $V_D$ ;降钙素;雌激素;双膦酸盐;氟化物;甲状旁腺素; $V_{B_2}$ ;伊普拉芬;钙剂;骨生长因子制剂

## The present condition of drug therapy on osteoporosis

Chen Shijing(Chen SJ), Ling Jing(Ling J)(The 117th Hospital of PLA, Hangzhou 310013)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** Describe the present conditions of drug therapy on osteoporosis. **METHOD:** Preparations such as Vitamin D, Calcitonin, Estrogen, Bisphosphonates, Fluoride, parathroid hormone, Vitamin  $K_2$ , Ipriflavone, Calcium and Preparations of bone-growth factor were reviewed according to pharmacology action, Clinical effect, untoward reaction and the prospect of development. **RESULT and CONCLUSION:** The ten kind of preparations mentioned above were effective to osteoporosis, the mechanism and the period of treatment need further studies.

**KEY WORDS** osteoporosis, drug therapy, vitamin D, calcitonin, estrogen, bisphosphonates, fluoride, parathroid hormone, vitamink<sub>2</sub> ipriflavone, calciun preparations of bone-growth factor

骨质疏松症(Osteoporosis, Ost)是一种综合症,以低骨量和骨组织显微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和容易发生骨折的全身性疾病。其发病率日增,发病率已跃居世界常见多发病的第7位。治疗方法包括药物治疗、营养疗法、运动疗法、物理疗法及手术疗法等,其中以药物治疗为主要手段。Ost的药物治疗原则是:当骨密度(BMD)高于骨折阈值时,可选择抗骨吸收类药物以防止骨量的进一步丢失;当BMD低于骨折阈值时,可选择促骨形成药以提高骨量、降低骨折的发生率。现就Ost治疗药现状作一简介。

### 1 维生素D类药物( $V_D$ )<sup>[1]</sup>

$V_D$ 已作为一线药物用于Ost的防治。目前对 $V_D$ 治疗Ost的研究重点有二:一是寻找治疗Ost所需 $V_D$ 最低用量,该剂量既能纠正机体钙吸收不良又不致发生高钙血症;二是对 $1,25(OH)_2D_3$ 同类物的研究,通过改变其立体结构而达到分离其不同的生物学功能以减少 $V_D$ 的不良反应,目前已人工合成了260多种同类物。

$1,25(OH)_2D_3$ 是促进肠道 $Ca^{2+}$ 吸收的唯一激素,还能反馈性抑制甲状旁腺素(PTH)的释放,可刺激分化成熟的成骨细胞(OB)的活性,并促进破骨细胞(OC)形成,促进骨的重吸收,尚能促进肾脏对钙、磷的重吸收,从而间接地起到减少骨吸收和骨丢失的作用。肠道 $Ca^{2+}$ 吸收不良是 $V_D$ 治疗Ost的最佳指标。 $1,25(OH)_2D_3$   $0.25\mu g/d$ 能纠正绝经后骨质疏松症(PMO)患者的肠道 $Ca^{2+}$ 吸收不良, $0.6\mu g/d$ 治疗一年能明显

改善糖皮质激素所致脊椎骨BMD减少,并使骨钙蛋白恢复到正常水平。不同剂量对PMO者肠道 $Ca^{2+}$ 吸收不良的影响与浓度呈正相关,以 $0.5\mu g/d$ 影响最强。隔日给药影响很小,而每日给药除可增加肠道 $Ca^{2+}$ 吸收外尚可显著地减少尿羟脯酸的排出,减少骨的重吸收。 $1\alpha(OH)D_3$ 似乎比 $1,25(OH)_2D_3$ 更有效,可避免高血钙及高尿钙等不良反应,该二药对Ost的疗效仍有人存有疑问。当血浆 $1,25(OH)_2D_3$ 浓度低于 $12ng/ml$ 时,小剂量 $V_D$ 与钙联用常达到非常好的疗效,而高于时则疗效尚不一致。联用时钙剂量应 $<800mg/d$ ;也有与人PTH 1~34片段(hPTH 1~34)联合应用的报道。

$V_D$ 使用稍不慎可致中毒,主要表现为高血钙高尿钙,现认为高尿钙是 $V_D$ 早期中毒的重要指征。长期使用 $V_D$ 者应监测尿 $Ca^{2+}$ 排出量,男女性各应低于 $300mg/d$ 和 $200mg/d$ ,并控制饮食 $Ca^{2+}$ 摄入量( $700\sim 800mg/d$ )。

### 2 降钙素(CT)

为32个氨基酸单链多肽,不同种属间氨基酸序列明显变异。CT能直接作用于OC受体而抑制OC活性,并能抑制大单核细胞变为OC,减少OC数量,从而有效地抑制骨吸收,改善钙磷代谢,减少骨量丢失和骨折发生,同时有较强的中枢镇痛作用。CT抑制骨吸收作用不持久,随后是这种抑制的脱逸,机理尚不明。Ost骨痛经CT治疗效果明显,但治疗数月后止痛效果不能巩固。虽然CT减轻原发性Ost的骨丢失作用较短,长期疗效和预防价值尚不确定,但其制剂密钙

息,益钙宁已广泛应用于世界各国。有报道<sup>[2]</sup>,密钙息或益钙宁同时联用特乐定治疗具有腰背痛的  $O_{st}$  能明显改善症状,停药后疼痛持续缓解时间长,BMD有所增加,两者有协同作用。CT作为抑制骨吸收药仍有可观的临床重要性。

### 3 雌激素

雌激素替代疗法(ERT)对绝经后妇女能有效地防止骨量丢失,为了取得最大的骨保留效果,治疗应在绝经后尽早开始,大多数医师推荐连续用药5~10年<sup>[3]</sup>。以选择天然雌激素为宜。雌激素可抑制OC的骨吸收,抑制绝经后骨的快速丢失,但确切机制尚不清楚。ERT治疗5~10年,发生 $O_{st}$ 骨折的危险性可降低20%~60%,椎骨畸形发病率可降低90%,同时全身机能改善、生活质量提高,国际上普遍接受ERT为防治PMO的首选疗法。

ERT的发展经历了只给予雌激素,联合使用孕激素和组织特异性ERT应用三个发展阶段。60年代末的流行病学研究表明,长期单用大剂量雌激素可致子宫内膜癌发生率明显增高和患乳腺癌(关系尚不能明确)。70年代后的10年研究表明加用足量孕激素后子宫内膜癌发生率与不用雌激素的对照组相似。孕激素也能减少骨转变,与雌激素合用可能增强对骨的保护。近年来认识到雄激素对骨也有明确的保护作用,可促进骨形成,增加骨量。80年代上市的新药利维爱(tibolone, Livial)是第一个有雌激素活性的组织特异性的甾体激素,但不会刺激子宫内膜增生,使用于防治PMO和更年期综合症不需加用孕激素,也不会增加引起子宫内膜癌的危险性,研究者希望特异性ERT选择作用于骨和心血管,既能防治PMO和保护心血管,又不会增加子宫内膜癌和乳腺癌的危险性,目前正在研究中的雌激素受体调节剂raloxifene, droloxifene, tamoxifene及nafoxidine等都是很有前途的。

单用雌激素适用于不需保护子宫内膜的妇女,如已切除子宫者。合用雌、孕激素适用于有完整子宫的妇女,分周期用药(可有月经样出血)和连续用药(可避免周期性出血)两种。合用雌雄激素适用于不需保护子宫内膜的妇女,如人工绝经者。合用雌、孕、雄激素也适用于有完整子宫的妇女,并存在需加用雄激素的临床情况。当前使用较多的孕激素是醋甲孕酮,雄激素是苯丙酸诺龙等同化激素。

### 4 双磷(膦)酸盐(biphosphonates, BPH)

是一类与含钙晶体有高度亲和力的人工合成物,以碳原子置换脯氨酸中连接两个磷酸根的氧原子,并对该原子的侧链进行化学修饰而成。用BPH的P-C-P结构取代骨内焦磷酸盐的P-O-P结构,从而提高骨的抗吸收能力。其作用机制有多种解释,一般认为是细胞水平的,骨的形成和吸收主要是通过OB和OC的平衡作用来进行,OC是从OB处获得指令后被活化。BPH或直接干扰OC,或通过作用于OB而阻断OC从OB直接获得指令的活化,产生抑制骨吸收效果,总之确切机理尚在探讨之中。对骨代谢的影响是:近期有明显骨吸收抑制作用和轻度钙代谢正平衡作用,中期主要影响骨量和BMD,远期对骨折发生率的影响报道不多。对OC活性和生成量的影响与药物化学结构、用药剂量及给药途径密切相

关。迄今已开发出十几种,其中上市的有6种,按药效学分为三代,第1代有依替磷酸二钠(Etidronate)、氯膦酸二钠(Clodronate),除抑制骨吸收外还有抑制正常骨矿化过程;第2代有替鲁磷酸钠(Tiludronate)和帕米膦酸钠(pamidronate),由第1代延长侧链基团并加氨基而得到,治疗剂量不阻滞矿化;第3代有阿仑膦酸钠(Alendronate)和利塞膦酸钠(Risedronate)等,不但消除了抑制正常骨矿化作用而且抗骨吸收疗效增强。上述6种药物在大鼠模型的相对抗骨吸收能力各为1:10:10:100:1000:5000,而埃本膦酸钠(Ibandronate)则为10000。BPH与雌激素作用相似,但后者只能用于女性,而BPH男女均可用。

BPH用于以骨吸收为主的高转化型 $O_{st}$ 。口服吸收差,仅占给药量的1%~10%,但吸收量的20%~60%进入血液后浓集于骨内,在骨骼内的半衰期很长,停止服用后,其作用仍维持较长时间。宜空腹时服用,同时补钙(1000~1500mg/d)以促进骨基质的矿化,避免因服BPH导致骨软化症可能。疗程时间长短问题仍待研究。除胃肠道反应外,尚有注射局部刺激反应,故不宜静注和肌注,应缓慢静滴,口服给药后至少30min内不宜卧床,以免刺激食道导致溃疡性食管炎。

### 5 氟化物

为目前仅有的能广泛应用于临床 $O_{st}$ 治疗的促骨形成药物,氟化物对骨骼呈双重作用,高浓度时对OB有毒性作用,减弱骨矿化,导致软骨病,低浓度时能促进骨形成,可促进OB的有丝分裂,迅速有效地提高中轴骨的BMD,同时降低骨折发生率<sup>[4,5]</sup>,但对周围骨的作用目前看法不同。新型单氟磷酸盐耐受性好,不良反应低,对胃肠道无刺激性,适用于各类型 $O_{st}$ 的治疗,尤适用于BMD低于骨折阈值、中轴骨BMD丢失明显的患者。在应用氟化物治疗时由于大量快速的新骨形成,会出现明显的钙缺乏,必须补充足量的钙(1500mg/d)和适量的活性 $V_{D_3}$ (0.5 $\mu$ g/d),以免低血钙、应力性骨折、骨关节疼痛和继发性甲旁亢等不良反应<sup>[6]</sup>,现已有氟化物加钙制剂特乐定。有条件时可进行血氟水平动态监测,血氟的相对稳定可降低不良反应。不良反应有难以耐受的胃肠道反应,外周关节疼痛,少数会出现周围骨的应力性骨折<sup>[7]</sup>,低剂量间歇性使用,疗效更佳,连续治疗时间应控制在4年左右,以免出现骨骼生物学性能的变化,导致骨强度和骨质量的下降<sup>[8]</sup>。肾脏是氟排泄的主要途径,肾功能不全应慎用,并根据血氟浓度调整剂量。尚可与雌激素和CT等抗骨吸收药物联合应用以提高疗效。有关其对OB的作用机制及相应出现的骨骼生物力学结构变化等尚进一步研究。

### 6 甲状旁腺激素(PTH)

小剂量能刺激OB促进骨形成,大剂量则能使大单核细胞转化为OC促进骨吸收。随年龄增长,PTH水平升高,但骨量减少者,其PTH水平不一定升高。合成的人PTH低剂量(400~500 $\mu$ /d)可促进OB的作用,刺激骨形成,但这种骨形成是与骨矿物质从皮质骨这一边向小梁骨骨量的重新分布显著相关,并能增加骨力学强度,尤以PTH片段作用强<sup>[9]</sup>。总之目前PTH应用不广,但合成代谢药,如PHT及其某一片

段对多数脊柱骨质疏松病人及有1~2处骨折急需防止二次骨折时会有很大潜力。另如已进行II期临床试验的一种重组甲状旁腺素ALX1-11,可显著提高PMO患者腰椎处的BMD和骨量,促进妇女骨质生长及防止骨质进一步丢失<sup>[10]</sup>。PHT是一类很有前途的药物,其剂量相关性及长期耐受性等研究尚在进行之中。

### 7 维生素 K<sub>2</sub>(四烯甲萘醌、V<sub>K2</sub>)

近年大剂量V<sub>K2</sub>治疗Ost实践和大量体外试验研究表明<sup>[11,12]</sup>,V<sub>K2</sub>通过对OB产生的骨蛋白(骨钙素,BGP)的γ-羧化作用,促进骨形成和抑制OC的骨吸收,改善Ost患者的骨量变化和疼痛,具有促进骨中新成分形成和破坏骨中衰老成分的双重作用,改善骨组织代谢均衡。大量研究表明,股骨颈部骨折和脊椎压迫骨折的Ost患者体内非羧化BGP浓度高于非骨折者,血中V<sub>K</sub>浓度显著低于非骨折者,并发现体内非羧化的BGP浓度高时,股骨颈部骨折的风险增加。通常用V<sub>K2</sub>软胶囊剂,15mg/次,3/d,饭后口服,对退行性Ost及继发性Ost有一定疗效。副作用发生率为4.94%,主要有腹痛、皮疹和发红、胃肠道反应、GOT、GPT、γ-GTP、BUN上升,未见血清钙浓度上升。与雌激素及钙剂有明确的药理协同作用,联合应用可在尽量减少雌激素用量情况下保证疗效,降低甚至消除雌激素长期使用所致子宫内膜癌和乳腺癌发病增加的不良反应,国内已有V<sub>D</sub>和V<sub>K</sub>合剂用于补钙。

### 8 伊普拉芬(Ipriflavone,IP)

60年代后期合成,为7-异氧基丙异黄酮,可增加雌激素活性。70年代初通过给小鼠、鸡和羊口服IP天然合成衍生物发现能增加骨中总钙量,因而首次提出可作为药物治疗Ost。其作用机制尚不清楚,似乎既能抑制骨吸收,又可刺激骨形成。有雌激素样维持骨质作用,但对V<sub>K</sub>、对雌激素生物作用和雌激素与受体结合的影响尚有争议。能充分预防中轴骨和外周骨丢失,而BMD呈持续性增加,能使绝经后妇女脊椎骨骨折发生率减少50%,能预防退行性Ost患者的新骨折发生率。临床前期研究认为,IP是骨吸收的抑制剂和骨形成的增强剂。IP和β-雌二醇合用与单独用IP相比,治疗妇女绝经期的Ost,合用组不能增加IP的抗骨更新能力,不能发挥更大的抑制作用<sup>[13]</sup>,但两者合用却能明显减少烦躁不安和妇女更年期综合症<sup>[14]</sup>。对照研究表明,IP较鲑鱼降钙素(密钙息)更能抑制骨质损失<sup>[15]</sup>。

### 9 钙剂

钙是骨骼正常生长和达到峰值骨量的物质基础,在人体自身稳定机制中占特殊重要地位,需要磷、钠、钾等无机离子的参与,并受PTH、CT和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的调控。随年龄增长,肾功能下降,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>降低,加之肾脏1α-羟化酶对PTH相对抵抗,均影响1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的产生,钙吸收明显下降。钙不可避免地要从尿粪排出,因此钙需要量比其他阳离子多。研究证实补钙能减少脊柱和腕部骨折的发生率。钙摄入推荐剂量:老年人1g/d,绝经期妇女1.5g/d,青少年1.2g/d。但并非补钙越多越好,超过2g/d的钙摄入量对有肾结石者是危险的。常用的钙剂有矿物钙、有机钙和活性钙三大类,枸

橐酸钙最易吸收,不受老年人普遍存在的低胃酸影响。钙剂常与V<sub>D</sub>及其他药物联合应用,联用时钙剂量应限制在800mg/d以下。

### 10 骨生长因子制剂

骨和骨代谢包括骨的形成和吸收两方面,是一极其复杂的过程,总体上有两种机制:一为V<sub>D</sub>活性产物、PTH、CT三种钙调节激素调节钙、磷代谢的系统作用,二为存在于骨组织、软骨组织或其他组织中的骨生长因子的局部调节作用。

骨生长因子包括BGP、骨形成蛋白(BMP)、骨骼特异生长因子(SGF)、β-转化生长因子(TGF-β)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等20余种,各具不同生物活性。骨折时骨断端附近有大量的骨生长因子存在,骨生长因子的缺乏或活性不足及骨痂组织的血液循环障碍是骨延迟愈合乃至不连接的主要原因,多种生长因子在骨折愈合过程中起调节细胞的增殖、分化及基质合成作用。现已有含多种骨生长因子的制剂谷康泰注射液用于临床,通过补充外源性骨生长因子,用于治疗各种骨损伤性疾病,能促进骨痂生长,加速骨折愈合,对原发性Ost疗效肯定,我院临床证实能升高骨密度,缓解疼痛。

总之,治疗Ost药物按其作用阶段主要可分为三类:一为抗骨质吸收药,包括雌激素、CT、IT和BPH;二为促骨形成药物,主要为氟化物;三为骨矿化药物,主要有钙剂和V<sub>D</sub>等。其他如骨生长因子制剂及中药也可用于治疗Ost。治疗Ost,不仅需要骨吸收抑制剂,防止骨量继续降低;而且需同时使用刺激骨形成的药物以增加骨量,可采用联合用药。骨吸收抑制剂只能维持骨量和暂时骨形成增加,骨形成刺激剂才能有效地提高骨量,这是当今世界治疗Ost新药研究的主要方向,而且上述药物的作用机制和疗程长短尚待深入研究。

### 参考文献

- 1 Ooms ME, Roos C, Dick Bezeemer P, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women. A randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol, metab*, 1995, 80(4): 1052.
- 2 牛扶幼, 王义生, 李甲振等降钙素与加特乐定治疗骨质疏松性疼痛的体会. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(1): 25.
- 3 Felson DT, Zhang YQ, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329: 1141.
- 4 Pak CYC, Sakhaee K, Beu NH, et al. Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with arandomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res*, 1996, 11: 160.
- 5 Guaydier souquieres G, Kotzkipo, Sabatier JP, et al. In: eorticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: A double-masked randomized study. *Osteoporosis*, 1996, 6: 171.
- 6 Dure-Smith BA, Farley SM, Linkhart SG, et al. Calcium deficiency in fluoride-treated osteoporotic patients despite calcium supplementations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 269.
- 7 Ringe JD, Meunier PJ. What is the future for fluoride in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1995, 5: 71.

- 8 Pak Cyc ,Sakhaee K ,Adams- Huet B , *et al* .Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride : final update of a randomized controlled trial . *Ann Intern Med* ,1995 ,123: 401 .
- 9 Whitfield JF , Morley PS . Small bone-building fragments of parathyroid hormone : New therapeutic agents for osteoporosis . *Trends Pharmacol Sci* , 1995 ,16: 382 .
- 10 药学进展 ,1999 ,23(2):122 .
- 11 Koshihara - Y ,Hoshi - k .vitamin  $k_2$  enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro . *J Bone Miner Res* ,1997 ,12(3) :431 .
- 12 Akiyama - Y ,Hara - k ,kobayashi - M ,*et al* .Inhibitory effect of vitamin  $k_2$  on bone resorption in ovariectomized rats : a histomorphometric and dual energy X - ray absorptiometric study . *Jpn J Pharmacol* ,1999 ,80 (1) :67
- 13 de Aloysio D ,Gambacciani M ,Altieri P , *et al* . Bone density changes in postmenopausal women with the administration of ipriflavone alone or in association with low dose ETR . *Gynecol Endocrinol* ,1997 ,11(4) : 289 .
- 14 Agnusdei D , Gennari , Bufalino L , *et al* . Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal , bone-active drug ipriflavone . *Osteoporos Int* ,1995 ,5(6) : 462 .
- 15 Cecchetti M , Bellometti S , Cremonesi G , *et al* . Metabolic and bone effect after administration of ipriflavone and salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis . *Biomed Pharmacother* ,1995 ,49(10) : 465 .

收稿日期 :2000 - 03 - 22