

预防和治疗骨质疏松症的有效药物依普黄酮

聂晶 卢良华 孙军 (杭州 310023 正大青春宝药业有限公司)

摘要 目的: 为新药依普黄酮上市和指导临床合理用药提供参考。方法: 从依普黄酮的作用机理、临床研究及与激素替代疗法(HRT)、降钙素(CT)临床对比等阐明其特点。结果: 本品属植物性促进骨形成药物, 能直接作用于骨, 具雌激素样的抗骨质疏松特性, 但无雌激素对生殖系统的影响; 与降钙素有相似的疗效但便于使用和治疗。结论: 依普黄酮是一种预防和治疗骨质疏松症的有效安全的药物。

关键词 依普黄酮; 骨质疏松症; 作用机理; 骨密度; 临床应用

An effective drug to prevent and treat osteoporosis—Ipriflavone.

Nie Jing (Nie J), Lu Lianghua (Lu LH), Sun Jun (Sun J) (Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd, Hangzhou, 310023)

ABSTRACT OBJECTIVE: To give some aid to further clinical test and rational drug usage of Ipriflavone which is going to be launched. **METHOD:** To clarify the dominance of Ipriflavone over HRT and CT by comparing their action mechanism and clinical test. **RESULT:** Ipriflavone is a botanical drug to increase bone formation, which can directly act on bone. It has the ability of anti-osteoporosis like estrogen, but gives no effect on genital system. It has the anti-osteoporosis effect similar to CT but is more convenient for using and treating. **CONCLUSION:** Ipriflavone is an effective and safe drug to prevent and treat osteoporosis.

KEY WORDS ipriflavone, osteoporosis, action mechanism, bone mineral density, clinical use

骨质疏松症可分为原发性和继发性。原发性骨质疏松症约占 90%, 包括绝经后骨质疏松(I 型)、老年性骨质疏松(II 型或增龄性)及特发性或退行性骨质疏松(遗传引起, 多见青少年); 继发性骨质疏松症约占 10%, 主要由内分泌疾病、恶性肿瘤、类风湿性关节炎、肝肾病、胃切除、药物、不活动及中风等引起^[1]。骨质疏松症已在世界常见病、多发病中跃居第七位。骨质疏松症的预防和治疗药物根据其作用机理, 一般分为骨吸收抑制剂和骨形成促进剂两大类。国外尤其是欧洲各国、美国和日本对开发此类药物极为重视, 近几年已开发和上市了多种有效药物。激素替代疗法(HRT)和降钙素(CT)均应用最广, 几乎占整个骨质疏松防治药物中的 80%^[2], 但因激素类毒副作用发生率越来越高, 而降钙素类一般为注射剂, 不便长期使用且价格昂贵, 限制其更广泛应用, 有必要研究和开发一种兼有两者作用, 而毒副作用更低

的有效药物, 其中对依普黄酮治疗和防治骨质疏松越来越引起临床专家的关注^[3,4]。

依普黄酮(Ipriflavone, Ipr)是一种异黄酮衍生物, 属植物性雌激素类药物, 其可直接作用于骨, 抑制骨吸收的同时, 通过增强雌激素刺激甲状腺释放降钙素而起作用, 因此它兼有雌激素和降钙素某些治疗作用, 因这只是体内的生理代谢过程, 所以不具备两者的副反应。过去, 在防治骨质疏松药物中, 国内外对依普黄酮用于治疗 and 预防原发性骨质疏松进行了大量临床试验和研究, 证明其确切改善原发性骨质疏松症状, 提高骨量减少者的骨密度(BMD), 与安慰剂相比无明显的胃肠道反应, 患者长期用药有良好的耐受性和安全性, 是一种较有发展前景的药物之一^[5,6]。正大青春宝药业有限公司历时四年成功研制出依普黄酮产品, 已首家被批准为新药在国内上市。本文就其作用机理和国内外临床应用作一介

绍,旨在为正确用药提供参考。

1 作用机理

1.1 化学结构:

依普黄酮化学名为 7-异丙氧基异黄酮,其结构式如图 1,属植物性雌激素(Phytoestrogen)中异黄酮类^[7],该类化合物是人和动物的主要食物,其中具生物活性的已制备成药物,用于防癌、降血脂、抗动脉粥样硬化和改善妇女更年期综合症。异黄酮类化合物是由一个环化合物-吡喃(pyrane)将两个酚环连结在一起,形成一个骨架,见图 2,两个酚环的 C₇ 和 C₄ 位各有一对对应于 17 β 雌二醇(Estradiol)(E₂)C₃ 和 C₁₇ 位的羟基,见图 3,且 C₇ 和 C₄ 位的距离几乎等于雌二醇 C₃ 和 C₁₇ 位羟基间的距离^[8]。相似的结构,可以解释其具有雌激素样的抗骨质疏松特性^[9]。

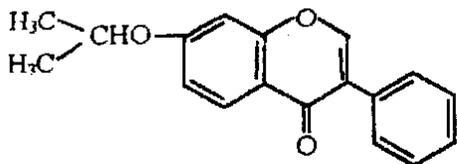


图 1 依普黄酮(Ipriflavone)

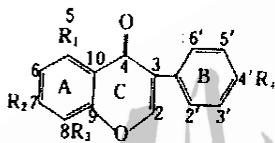


图 2 异黄酮(Isoflavone)

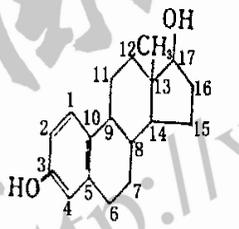


图 3 17 β 雌二醇(Estradiol)

1.2 药理作用:

在体内和体外模型研究中,依普黄酮及其代谢产物抑制骨吸收、防止骨丢失及促进骨形成作用已得到充分证实。Martini M^[10]实验证明 Ipr 对骨吸收抑制与抑制成熟破骨细胞的募集和分化,而且这种抑制可通过降低骨细胞对甲状旁腺激素(PTH)反应的降低来间接调节。Civiteili^[11]体外用人成骨细胞模型研究, Ipr 及其代谢产物能刺激模型中细胞产生 I 型胶原,促进基质矿化,这证明依普黄酮有促进成骨作用。韦永中等^[12]通过建立双侧卵巢去除大鼠形成绝经后骨质疏松模型并应用依普黄酮或雌激素治疗,发现服药 12 周后,大鼠股骨皮质骨厚度增加,骨小梁面积和百分比增加,从组

织形态图象分析, Ipr 组防治骨量丢失优于雌激素组,显著优于未服药组,说明 Ipr 有抑制骨吸收、促进骨形成作用。大量的研究资料表明: Ipr 具有下列药理作用: 1、促进成骨细胞的增殖,促进骨胶原形成和骨基质的矿化,增加骨量; 2、减少破骨细胞前体细胞的增殖和分化,抑制破骨细胞活性,降低骨吸收; 3、通过雌激素样作用增加降钙素的分泌,间接产生抗骨吸收作用。此为治疗骨质疏松症的主要药理基础。

2 国外对依普黄酮的临床研究

依普黄酮以骨吸收抑制剂和骨形成增强剂,用于治疗骨质疏松症,目前已在日本、意大利、英国、俄罗斯、阿根廷、匈牙利等二十多个国家上市^[13],已进行了多项临床研究,美国等欧洲国家也在进行多中心长期临床研究^[14],以证实 Ipr 明显减少绝经后骨质疏松妇女骨折危险性。

1988 年,日本武田药品工业公司首先以商品名 Osten[®]上市,并进行了 751 例治疗骨质疏松症的临床验证,连续 24 ~ 96 周用药,总改善率为 82% (615/755)。近几年 Adam i 等^[15]对 155 例 BMD 低于 1SD 的绝经妇女进行为期 2 年的双盲对照试验,其中治疗组 128 例服用依普黄酮+ 钙剂(1g/天),127 例安慰剂组单独服用钙剂(1g/天),结果显示,治疗组与安慰剂组前臂远端骨的 BMD 变化比较,6 月比基准高 3.3%,12 个月时高出 3.4%,18 个月时高出 4.2%,24 个月时高出 5.1%,两组通过两年治疗, Ipr 效果较钙剂有显著性差异;从不良反应情况看,两组无明显差异,副反应发生率仅在 3.4%,临床结果说明依普黄酮治疗骨质疏松疗效明显优于钙剂。Ipr 与雌激素治疗相关性由 Chio 等^[16]对 1489 例绝经妇女分三组进行为期一年的临床观察。其中有 39 例单独使用依普黄酮,有 42 例使用依普黄酮+ 雌激素(HRT)(17 β 雌二醇 E₂),有 1408 例单独用雌激素(HRT),对腰椎 L2-4 测定骨密度(BMD),一年后单独使用依普黄酮组 BMD 增加 0.9%;依普黄酮+ HRT 组增加 3%,而单独使用 HRT 组却下降了 2%。由此可看出依普黄酮治疗绝经后妇女骨质疏松强于激素替代疗法(E₂);若两者配伍使用则治疗作用增强,即 Ipr 对雌激素有协同作用。Agnusdei^[17]通过 1 年的研究表明,单用钙剂(空白)24 例患者,前臂骨密度(FDB)增加 1.7%,钙剂+ 复合促性腺雌激素治疗 31 例使 FDB 增加仅 1.4%,而钙剂+ 复合促性腺雌激素+ 依普黄酮治疗 28 例却增加到 5.7%。Melis^[18]也对 133 例绝经妇女采用随机双盲对照试验,依普黄酮与结合型雌激素联合应用,使髌骨的 BMD 显著增加,与安慰剂或单独使用雌激素相比有显著差异。

依普黄酮和降钙素用于提高骨密度,从 Shiota^[19]的研究中可看出,两者在疗效上无显著差别,依普黄酮同样具有增强骨密度(BMD)的作用和迅速而显著的镇痛效果,降钙素迄今为止只有注射剂型,而依普黄酮为口服剂型,长期用药治疗依普黄酮更经济,使用更方便。

一般骨质疏松患者随着年龄的增长,骨密度(BMD)降低速率加快,脆性骨折危险性增加,椎体骨折发生率可达 21% 左右。BMD 的增加意味着减少骨折的发生,欧洲骨折研究中心历时 3 年对依普黄酮治疗绝经妇女降低骨折发生率进行

研究^[20], 依普黄酮可减少 50% 的发生机会, 因此, 依普黄酮预防骨质疏松患者新骨折发生有较大作用。

在意大利、日本和匈牙利等完成两年 60 多个对依普黄酮安全性和顺应性临床研究^[21], 2769 人服用依普黄酮+ 钙剂, 363 例服用安慰剂+ 钙剂的对照试验中, 不良反应(轻微胃肠道副反应)发生率分别为 14.5% 和对照组 16.1%, 两组无显著差异, 依普黄酮并未引起更大的副反应, 只可能是钙剂的影响。说明长期服用依普黄酮的治疗有良好耐受性和顺应性。依普黄酮是一种安全高效的防治骨质疏松药物。

3 国内对依普黄酮临床研究^[22, 23]

我国实际开发依普黄酮从 92、93 年就开始了, 由于当时人们对骨质疏松的认识不够, 对骨丢失引起腰背及关节疼痛, 甚至骨折等认识不清, 一般认为只要采用补钙或物理牵引等方法便可改善骨质疏松。随着社会人口老龄化, 骨质疏松症亦成为老年妇女常见多发病, 由于绝经后妇女体内雌激素水平下降且骨质吸收加速, 使骨量丢失, 骨脆性增加, 致使骨折才引起患者的注意, 因此对老年疾病的防治研究工作应引起高度重视。专家学者认为, 人体摄入一定钙只能维持骨钙丢失减缓, 而不能有效治疗骨质疏松症, 甚至骨折。治疗骨质疏松仍需有效的药物治疗和防治。我国目前已从国外引进了二磷酸盐类、复合钙 D 类等药物, 而依普黄酮也加紧了研制, 并已完成 II 期临床试验, 临床结果表明, 依普黄酮可增加雌激素的降钙素分泌促进作用, 能抑制成熟破骨细胞分化, 且能够较好地改善骨痛症状, 骨质疏松患者在绝经最初 3 年骨吸收加速, 雌激素减少, 依普黄酮有雌二醇作用可维持骨质作用, 不仅能减少骨丢失, 而且使骨总钙量增加, 从治疗前后骨代谢生化指标同样可验证出依普黄酮的骨吸收抑制作用^[24], 因此, 依普黄酮将作为防治骨质疏松有发展前景的有效药物。

4 结论

本文对依普黄酮的作用机制和国内外临床应用进行分析, 认为依普黄酮的独特药理作用, 与降钙素、雌激素等相比较, 有不良反应少及适用范围广的优点, 可作为防治骨质疏松症的新型有效药物, 预计临床治疗中将取得更广泛推广和应用。

参考文献

- 1 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京科学出版社, 1998, 142-4; 274
- 2 马培奇编译. 骨质疏松症防治药物的现状与展望. 化学医药工业信息, 1997, 13(8): 4
- 3 Head KA. Ipriflavone: an important bone-building isoflavone. *Altern Med Rev*, 1999, 2, 4(1): 10
- 4 Avioli LV. The future of ipriflavone in the management of osteoporotic syndromes. *Calcif Tissue Int*. 1997, 61(7): 33
- 5 Attila BK. Overview of clinical studies with ipriflavone. *Acta Pharm Hung*, 1995, 65(6): 223
- 6 Kitatani K, Morii H. Ipriflavone. *Nippon Rinsho*, 1998, 56(6): 1537

- 7 Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 1998, 139(10): 4252
- 8 Gabor H, Zsolt B, Tunde ET, et al. Characterization of ipriflavone structure by instrumental examination. *Acta Pharm Hung*, 1995, 65(6): 209
- 9 Bonucci E, Silvestrini G, Ballanti P, et al. Cytological and ultrastructural investigation on osteoblastic and preosteoclastic cells grown in vitro in the presence of Ipriflavone: Preliminary results. *Bone and Mineral*. 1992(19)Suppl. 15
- 10 Martini M, Formigli L, Tonelli P, et al. Effects of ipriflavone on perialveolar bone formation. *Calcif Tissue Int*, 1998, 10, 63(4): 312
- 11 Civitelli R. In vitro and in vivo effects of ipriflavone on bone formation and bone biomechanics. USA 1996 World Congress on Osteoporosis.
- 12 韦永中, 陶松年, 杨国平, 等. 依普黄酮和雌激素对实验性骨质疏松作用的初步观察. *中国骨质疏松杂志*, 2001, 7(1): 76
- 13 Chinoi. Ipriflavone is an antiosteoporotic. *Pharma project*, Oct, 1999, 10
- 14 Reginster JY, Bufalino L, Christiansen C, et al. Design for an Ipriflavone multicenter European fracture study. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61(7): 28
- 15 Adams S, Bufalino L, Cervetti R, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporosis Int*, 1997; 7(2): 119
- 16 Choi YK, Han IK, Yoon HK. Ipriflavone for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1997(7) Suppl. 3, S174
- 17 Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated Estrogens and the non-hormonal, bone-active drug ipriflavone. *Osteoporosis Int*. 1995(5): 462
- 18 Melis GB, Paoletti AM, Bartolini R, et al. Ipriflavone and low doses of estrogens in the prevention of bone mineral loss in climacterium. *Bone and Mineral*, 1992(19)Suppl. S49
- 19 Shiota E. Evaluation of the drug therapy for osteoporosis by dual-energy X-ray absorptiometry. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1998, 89(6): 172
- 20 Gennari C, Adams S, Agnusdei D et al. Effects of chronic treatment with Ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int*. 1997, 61(7): 19.
- 21 Agnusdei D, Bufalino L. Efficacy of Ipriflavone in established Osteoporosis and long-term safety. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61(Suppl): S23
- 22 程丛娟, 黄敏丽. 依普黄酮治疗女性骨质疏松的评价, *上海医科大学学报*, 2000, 27(5): 401
- 23 王丽, 孔德诚. 依普黄酮治疗原发性骨质疏松的临床研究, 西安, 1999 第三届国际骨质疏松研讨会论文集.
- 24 李书琴, 潘莉莉, 刘英敏等. 国产依普黄酮片防治绝经后骨质疏松症生化监测, *中国药理学杂志*, 2000, 35(12): 849

收稿日期: 2000-09-05