

抗骨质疏松药物的研究

王淑月, 宋智慧(河北医科大学药物化学教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要:目的 寻求疗效好毒副作用小的抗骨质疏松新药。方法 运用文献检索, 分类归纳、综合分析的方法。结果 骨质疏松症作为中老年多发的退行性疾病之一, 倍受关注; 抗骨质疏松药物主要为激素类、双磷酸盐类、抑钙素类、中药等。结论 骨质疏松症不仅是老年人特有的疾病, 实际上在儿童时期就已存在。目前尚无特效药物能够治愈此病, 因此重在预防。抗骨质疏松药物中雌激素可抑制破骨细胞的骨吸收进而抑制绝经后骨的快速丢失。双磷酸盐类药物为防治以破骨细胞性骨吸收为主的各种代谢性骨病及高转化型骨质疏松症的主要药物。降钙素是中度以上骨痛患者的首选药物; 中医药通过补肾增加肾脏对活性维生素 D 的转化, 促进机体对钙的吸收; 维持血钙的稳定。抗骨质疏松药物研究与开发前景广阔。

关键词:骨质疏松症; 新药研究; 抗骨质疏松药物; 双磷酸盐类药物; 抑钙素类

骨质疏松症是一个世界范围的、越来越引起人们重视的健康问题。目前全世界约 2 亿人患有骨质疏松, 其发病率已跃居常见病、多发病的第七位。最新研究表明, 在我国一直被认为是老年人特有疾病的骨质疏松症, 实际上在儿童时期就已存在。特别需要强调的是, 目前医学上还未有安全而有效的根治方法, 帮助已疏松的骨骼恢复原状。因此, 正确认识、早期预防显得尤为重要。随着人口老龄化日趋明显, 作为中老年多发的退行性疾病—骨质疏松症及其并发症, 已成为一个社会性的健康问题而倍受老年病学者的关注, 并引起了各国政府的高度重视。

骨质疏松症的定义和分类: 骨质疏松症是以骨量减少, 骨组织微细结构退化为特征的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松可分为三大类: 第一类为原发性骨质疏松症, 是随着年龄的增长必然发生的一种生理性退行性病变。包括 I 型绝经后骨质疏松症和 II 型老年性骨质疏松症。第二类为继发性骨质疏松症, 是由疾病或药物等因素诱发的骨质疏松症。包括内分泌性疾病、骨骼增生性疾病、营养缺乏性疾病、药物性骨量减少等; 第三类为特发性骨质疏松症, 多见于 8~14 岁的青少年或成人, 多半有遗传家庭史, 女性多于男性。妇女妊娠及哺乳期所发生的骨质疏松也可列入特发性骨质疏松。即孕妇、哺乳期、青壮年骨质疏松症。

抗骨质疏松症药物研究: 激素类: 雌激素: 妇女绝经后, 体内雌激素水平下降, 骨代谢发生明显变化, 骨转化增加, 吸收大于生成, 导致代谢的负平衡, 进而造成骨丢失。近 10 多年的大量研究与观察, 证实雌激素可抑制破骨细胞的骨吸收进而能抑制绝经后骨的快速丢失。给绝经后妇女补充雌激素可减少骨折的发生。雌激素加上黄体素, 可以预防与治疗骨质疏松症。骨质疏松的主要危险是发生骨折。美国一项对绝经后妇女应用雌激素治疗的长期随访研究并用计算机预测这种治疗对股骨颈骨折发生率的影响, 结果显示补充雌激素 10 年, 股骨颈骨折减少 28%; 补充 15 年, 股骨颈骨折减少 40%; 若补充 20 年, 该发生率可下降 55%。

雄激素类药物也能刺激骨形成。目前许多雄激素类物质已用于治疗骨质疏松症, 由于雄激素类物质抑制骨释放钙离子, 因而可使绝经后妇女的空腹尿钙降低。睾酮能增加骨质量, 显著改善老年男性骨矿质密度, 接受睾酮治疗者与给与安慰剂的对照组相比, 腰椎骨矿物质密度增加 8%, 髋骨增加 3%^[1]。荷兰 Organon 公司开发的利维(CT-甲异炔诺酮), 是目前有雄激素作用的女性激素替代药物。雄激素在治疗绝经后骨质疏松患者维持骨量的作用在国外已被研究证实^[2]。

双磷酸盐类药物已成为目前用于防治以破骨细胞性骨吸收为主的各种代谢性骨病及高转化型(以骨吸收为主)骨质疏松症的主要药物之一。双磷酸盐是一类与含钙晶体有高度亲和力的人工合成化合物。进入 90 年代以来, 在合成药物的种类和作用范围方面都有了很大的发展, 抗骨吸收药临床应用呈逐年上升趋势, 其中以双磷酸盐类增长最快, 其作用特点为: ①具有直接抑制破骨细胞形成和骨吸收作用; ②与钙的亲合力较高而被骨选择性摄取; ③对水解反应稳定, 能长期滞留于骨内; ④间歇使用能诱发持续的骨质增长, 逆转骨质疏松。

降钙素类药物常用有鲑鱼和鳗鱼降钙素。应用降钙素治疗可抑制骨吸收, 减轻骨丢失。降钙素用于骨质疏松的骨痛治疗, 止痛迅速, 疗效稳定, 常用于高转化型骨质疏松病人, 尤其是那些绝经早期的妇女。降钙素用于骨质疏松的防治, 既有镇痛改善活动功能, 维持正钙平衡的作用, 又能预防骨量的丢失, 甚至轻度提高骨密度, 然而最具临床意义的是降钙素可提高骨骼强度, 降低腰椎和髋部骨折发生率。大量的临床观察对比认为^[3]: 降钙素是中度以上骨痛患者的首选药物, 它的快速镇痛作用可迅速解除患者心理上的恐惧, 明显提高他们的生活质量, 增强其战胜疾病的信心。单独应用降钙素, 可引起低血钙及低血钙所致继发性甲状旁腺素功能亢进, 继发性甲状旁腺技能亢进可增加骨质吸收和骨丢失。因此应用降钙素须和钙联用。应用降钙素期间应补充元素钙 600~1200mg/日。

中医药类 近年来大量的研究证实和临床应用补肾壮骨中药治疗骨质疏松取得了满意的效果,且毒副作用少,可长期服用,价格适中,适合我国国情。常用中成药多为天然生物钙制剂,如:龙牡壮骨冲剂、金骨冲剂等。现代医学对骨质疏松的病因尚不十分清楚,但目前研究认为与雌激素缺乏,钙摄入不足,体力活动减少、阳光照射不足、维生素 D 缺乏及不良嗜好有关。其主要症状为腰膝酸软、胸背疼痛、肢体麻木、疼痛、头晕、乏力等。目前尚无特效药物能够治愈此病,因此重在预防。中医理论认为肾藏精,精气得到较好的闭藏才能在人体内充分发挥其应有的生理效应,达到强筋健骨的作用。所以依中医说法,补肾治疗可以强骨壮筋,防治骨质疏松。现代生理的研究也表明,补肾能增加肾脏对活性维生素 D 的转化,促进机体对钙的吸收;避免钙在细胞内沉积,维持血钙的稳定。补肾还能增强生成骨细胞的作用,阻遏钙的脱失,从而达到控制骨质丢失,预防和治疗骨质疏松。

另外选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬和雷洛昔芬,能使骨密度的提高类似雌激素治疗效果,但不如阿仑膦酸酯改善腰脊柱骨密度升高明显。组织蛋白酶 L 的小分子抑制剂

能有效地抑制骨吸收,抗骨质疏松作用明显。受到人们的关注。

参考文献

- [1] 谭旭民,石艳玲. 睾丸素能增加骨质量[J]. 国外医学药学分册,1998,25(5):309.
- [2] Davis SR. Androgens and the postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab,1999,81(8):27.
- [3] Woo T, Adachi J, Onathan D. Role of bisphosphonates and calcitonin in prevention and treatment of osteoporosis[J]. Best Practice & Research, Clinical Rheumatology,2001,15(3):469.
- [4] Geusens P, Mcclung M. Review of risedronate in the treatment of osteoporosis[J]. Expinon on Pharmacotherapy. 2001, 2(12):2011.
- [5] 林华,韩祖斌,朱丽华,等. 降钙素治疗骨质疏松疼痛的疗效观察及机理分析[J]. 江苏医药 2000,26(8)321.

收稿日期:2003-02-20