

## 综述

## 骨质疏松症药物治疗进展

浙江丽水市人民医院 (323000) 王济纬 史炜镔\*

骨质疏松症是常见的骨代谢疾病,其合并的骨折,严重危害人们的健康,被称为无声的流行病(Silent epidemic),许多机理尚未明了,这给该病的诊断及防治带来不少困难,国内外学者,经过几十年的研究探索,在该病的防治方面取得了不少可喜的成就,现从骨吸收抑制、骨形成刺激、中医药等方面,对该病的药物防治作一综述。

## 骨吸收抑制剂

1. 雌激素(estrogen): 雌激素替代疗法(HRT)是骨质疏松症防治中最受关注的治疗方案,其能防治绝经后头几年骨的进行性丢失,并由此而减少了骨质疏松症骨折的危险度。但鉴于其可能出现的种种并发症,对其临床应用价值仍存在许多不同看法,目前雌激素单纯应用已很少,大多与其它药物如钙剂、孕激素、甲状旁腺激素联合应用,以减少雌激素用量及毒副作用,同时也增加了疗效。关于雌激素替代疗法的疗程,Felson等<sup>[1]</sup>的研究表明,绝经后妇女至少需服用雌激素达7年以上,才能保持雌激素对BMD的远期维持作用。

2. 雌激素受体拮抗剂(estrogen receptor antagonist): Sato等<sup>[2]</sup>的实验研究表明,Raloxifene对摘除卵巢(OVX)鼠骨骼以及体重的影响与17- $\beta$ -雌二醇几无差别,且无类似雌激素的向子宫性副作用。Goulding等<sup>[3]</sup>的研究表明,Tamoxifen可防止OVX鼠尿中羟脯氨酸(HOP)及钙的排泄增加,而保持骨量。至于它们的临床应用,目前尚无足够的三期临床资料。

3. 孕激素(Progestogen): 孕激素可增加椎体骨量,对钙平衡具有正效应,但大多与雌激素联用,不但降低了毒副作用,更增加了疗效,Hasling等<sup>[4]</sup>研究发现二者联用的疗效优于Etidronate和ADFR疗法。

4. 降钙素(calcitonin, CT): 降钙素(CT)可直接作用于破骨细胞受体,抑制破骨细胞活性,还能抑制大单核细胞转变为破骨细胞,而减少骨吸收,较适用于高转换的骨质疏松症。CT可刺激垂体ACTH与 $\beta$ -内啡肽依赖于时间、剂量的释放形式,止痛效果显著。Ichikawa等<sup>[5]</sup>观察了鲑降钙素(sCT)鼻喷剂对I型骨

质疏松症模型OVX 12月龄Wistar鼠的治疗效果,并与皮下给药作了比较,发现sCT可防止受试者胫骨及椎体骨量减少,鼻喷剂优于皮下注射。Gennari等<sup>[6]</sup>的研究表明,CT可使中轴骨骨矿物质增加,附件骨骨量丢失明显减慢,并使骨折率明显下降,临床观察还发现,连续治疗组一年骨量仅增加2.1%,而间断治疗组可增加6.6%,连续治疗组尿HOP在治疗前6个月短暂降低后,继而上升,说明出现了CT的抵抗,或所谓的脱逸现象(Escape),这可能与受体结合位点的饱和有关。因此长期间断治疗优于长期连续治疗。

5. 异丙氧黄酮(Ipriflavone): 异丙氧黄酮(Ipriflavone)可以抑制骨的吸收,但机理尚未完全阐明,它可能是通过对破骨细胞的间接作用、破骨细胞前体的募集和/或分化的抑制作用,也可能通过成骨细胞对PIH的反应性的调节发挥作用,但总之,它不具有任何雌激素活性及副作用,绝经后,老年性骨质疏松症患者,一年双盲安慰剂对照治疗的临床观察,发现该药治疗组骨转换率明显下降,在腰椎、桡骨水平都有显著的骨剩余效应(bone-sparing effect)<sup>[7]</sup>,另外,临床及药理学试验都证实Ipriflavone良好的药物耐受性,无明显副作用,可作为新的非激素类骨质疏松症防治药物。

6. 双磷酸盐(bisphosphonate): 双磷酸盐(bisphosphonate)是稳定的高度亲骨矿的焦磷酸盐类似物,它能抑制骨吸收,在双磷酸盐系列中,它们的抗骨吸收的潜力以及活性与毒性比相差很大,在BMU水平上,不同的双磷酸盐,或同种双磷酸盐不同使用方法、剂量,其作用方式均可能不同,它们的分子结构与功能间的关系已被阐明,这类药物治疗骨质疏松症妇女,一年骨密度可增加5%~10%,随后,骨密度便出现一个高平台期,但持续时间较短,组织形态计量学研究可发现骨形成率的下降,这下降与骨密度增加可同时发生,这意味着它对骨吸收的抑制是由于对破骨细胞产生毒性,第一代双磷酸盐如etidronate同样程度地抑制骨吸收与骨矿化,而致骨软化。当然第二代双磷酸盐,如Alendronate、pamidronate和clodronate,作为选择性骨吸收

\* 上海市伤骨科研究所

抑制剂,不会导致骨软化,它们的抗骨吸收作用分别是 etidronate 的 1000 倍、100 倍和 10 倍<sup>[8]</sup>,它们的远期疗效还有待临床进一步论证。

7. 钙剂 (calcium): 补充钙剂可纠正钙负平衡,虽单独应用疗效有限,但作为辅助治疗,与其它药物联合应用,可有效地防止骨质疏松症及其并发的骨折<sup>[4]</sup>。

8. 维生素 D 及其衍生物 (Vitamin D and its derivatives): 一般认为 VitD 及其衍生物主要是促进肠钙吸收,同时可增加破骨细胞活性和数量,进行骨吸收,尤其是大剂量时,破骨细胞过度活跃,骨吸收明显增加,因而它对骨量的影响可能是双向的,并与剂量和用法有关。Morrison<sup>[9]</sup>的研究则表明,1,25(OH)VD 受体是具有遗传多态性及特定等位基因变型的蛋白,其与骨丢失有关。Orimo 等<sup>[10]</sup>对 80 例日本骨质疏松症妇女双盲安慰剂对照治疗临床观察发现:1- $\alpha$ -O-HVD<sub>3</sub> 治疗组 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>、股骨粗隆的骨密度明显升高,椎体骨折率明显下降。另有研究显示,它可改善骨质疏松症病人的疼痛和活动<sup>[11]</sup>。Fraser<sup>[12]</sup>则认为,VD 与老年人的骨质疏松无明显相关。Gallagher<sup>[13]</sup>的研究认为,VD<sub>3</sub> 的衍生物抗骨质疏松的作用虽可随剂量的增加而增加,但毒副作用也相应增加,因此限制了它们的临床应用,而 1- $\alpha$ -OHVD<sub>2</sub> 在增加剂量时,有效地刺激成骨细胞活性不促进骨吸收,病人对其耐受性也大于 VD<sub>3</sub> 衍生物,是较理想的药物。

9. 噻嗪类利尿剂 (Thiazide diuretics): Peh<sup>[14]</sup>认为,氯噻嗪降低尿羟脯氨酸 (HOP) 水平的作用与雌激素相仿,这方面的研究较少,有待实验、临床进一步论证。

### 骨形成刺激剂

1. 氟制剂 (Fluoride): 有临床资料表明,氟制剂治疗者的椎体骨折率下降,但也有研究得出不下降甚至相反的结果,因为骨密度的回升,并不意味着骨结构、骨力学强度的恢复<sup>[15]</sup>。

2. 雄性激素及蛋白同化激素 (testosterone and anabolic steroids): Clarke 等<sup>[16]</sup>对 45 例 70~82 岁健康男子进行了类固醇激素与骨组织形态计量学指标相关性研究发现,骨矿化沉积率 (MAR) 与总 T 显著相关,骨形成率与总 T 及 DHEAS 也显著相关,破骨细胞数量与总 T 和 E2 显著相关。

蛋白同化激素,包括康力龙 (stanozolol)、诺龙 (nandrolone) 等,对骨代谢具有调节作用,可降低骨折发生率。Lyritis 等<sup>[11]</sup>的研究表明,癸酸诺龙 (nandrolone decanoate) 可明显改善骨质疏松症病人的疼痛和活动,对维持骨量具有积极作用。

3. 甲状旁腺激素及其片段 (PTH and PTH frag-

ment): 一般认为长期大剂量的 PTH 能抑制骨细胞而使大单核细胞转化为破骨细胞而促进骨吸收,而 Steer 等<sup>[17]</sup>的实验表明,小剂量的 PTH 剂对骨则具有同化作用,可刺激成骨细胞形成新骨,增加骨力学强度,尤其是 PTH 片段,远用 PTH (1-34) 对 12 月龄 OVX 鼠治疗 4 周,胫骨松质骨量及 IGF-1m RNA 杂交信号均显著增加。目前的问题是如何研制口服活性 PTH 制剂。

4. 生长激素 (GH): 生长激素 (GH) 的同化作用对骨骼的影响尚无充实肯定的理论依据,它可促进骨转换,但最终是否导致骨量以及骨力学强度的增加,似尚无定论,有实验表明<sup>[18]</sup>,儿童时期和成年早期 GH 的缺乏,很容易引起 BMD 下降。Holloway 等<sup>[19]</sup>的研究表明,GH 对骨量维持无明显正效应。它有导致体液潴留、水肿、腕管压迫等副作用,并可增加脂蛋白的循环水平,而致冠心病发病率升高,临床单纯应用治疗骨质疏松症较少。

5. 胰岛素样生长因子 (IGF): 胰岛素样生长因子 (IGF) 由骨细胞产生,可调节成骨、破骨细胞功能,对骨重建产生明显激活作用,可同时增加骨吸收和形成。间断使用 IGF-1,骨形成指标较骨吸收指标持续时间长,提示 IGF-1 间断使用可能对骨质疏松症有治疗作用。Bagi 等<sup>[20]</sup>调查了 IGF-1 和 IGFBP<sub>3</sub> 对 OVX 鼠的作用表明,皮质厚度、小梁厚度、小梁连续性以及小梁骨形成率均增加。单纯应用疗效有限,运用 IGF 复合物刺激成骨,效果良好,Ammann 等<sup>[21]</sup>观察 IGF-1 与 Pamidronate 和 APD 的联合运用效果,发现骨形成、骨强度显著增加。IGF-1 浓度具有 GH 依赖性,GH 本身就具有刺激骨形成的作用,两者以适当的剂量联用,能更有效地防治骨质疏松症。

有研究表明,雄性激素、雌激素以及 GH-I GF-1 轴,通过彼此间的相互作用,影响着骨转换,如 Horton 等<sup>[22]</sup>的研究显示:IGF-1 与 DHT 能增加人阴囊皮肤成纤维细胞 5- $\alpha$  还原酶的活性,而 DHT 的作用由于抗 IGF-1 的单克隆抗体的存在而被削弱,由此可见 DHT 的作用受局部产生的 IGF-1 的调节。又如,绝经期妇女口服雌激素可削弱 IGF-1 对 GH 的反应性。如此纷繁错杂的调节机制,虽增加了治疗难度,也预示着骨质疏松症治疗前景。

此外, VitK1、VitK2 可通过对骨 Gla 蛋白 r-羧化物的影响调节骨代谢, Hodges 等<sup>[23]</sup>调查髋部骨折的老年妇女,发现循环中 VitK1、VitK2 的水平普遍较低。维生素 E 作为一种抗氧化剂,有实验显示其对骨的合成代谢有促进作用,其作用机理可能是通过增加动物体

重以及增加年幼雌鼠循环中雌激素的水平而发挥作用; Neve<sup>[24]</sup>的研究表明, VitE 有提高小鼠股骨上半部骨量的作用。Khosla 等<sup>[25]</sup>调查骨质疏松症妇女与正常妇女细胞因子(Cytokine)及受体拮抗剂(IL-1ra)循环水平,发现骨质疏松症妇女具有低 IL-1ra 水平及高 IL-1a/IL-1ra 比,但临床运用细胞因子受体拮抗剂(如 IL-1ra)对骨质疏松症进行治疗,尚少见。异丙嗪<sup>[26]</sup>、锶盐(strontium salts, s 12911)以及含硅复合物(如沸石 zeolite)对骨质疏松症的治疗也偶见报道。Frost 70 年代就已提出的 ADFR 方案(Coherence Therapy)在理论上是较完美的,然要在临床上实行很不容易,也难以得到确切的疗效。

### 中医药治疗

中医药对骨质疏松症的治疗是基于“肾主骨”的理论精髓,“肾主骨”主要表现在肾的羟化酶系统、垂体分泌的生长激素、甲状旁腺激素以及降钙素等对骨的调节功能。有研究显示,肾虚证发病率随年龄的增长而增高,而肾虚患者的骨矿含量(BMC)较非肾虚者低<sup>[27]</sup>。补肾中药可提高动物性腺对促性腺激素的反应性,还可延缓卵巢、子宫、睾丸等性腺组织的衰老趋势,提高老年人性激素水平,预防骨骼的退行性变化。因此临床大多运用补肾中药治疗骨质疏松症,如黔岭鳖制剂<sup>[28]</sup>、骨松 I 号<sup>[29]</sup>等,都显示了较好的疗效。它们最大的优点是调节整个机体的异常变化,没有顾此失彼之虞,毒副作用较小。

综上所述,鉴于骨质疏松症复杂的病因病理以及其间错杂的调节机制,对该症的治疗应尽可能在明确病因的情况下针对性治疗,同时还要有整体观念,否则很可能适得其反。祖国医学作为一门机能整体医学(holistic medicine),应在这方面作出一定的贡献。

### 参考文献

1. Felson DT, Zhang YQ, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1141~1146.
2. Sato M, McClintock C, Kim J, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry of raloxifene effects on the lumbar vertebrae and femora of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 1994; 9 (5): 715~724.
3. Goulding A, Gold E. In the ovariectomized rat, tamoxifen conserves bone similarly in parathyroid-intact and parathyroidectomized animals. *Bone* 1994; 15 (5): 497~503.
4. Hasling C, Charles P, Jensen FT, et al. A comparison of the effects of oestrogen/progestogen, high-dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1994; 4: 191~203.
5. Ichikawa M, Nakamuta H, Hoshino T, et al. Anti-osteopenic effect of nasal salmon calcitonin in type I osteoporotic rats: comparison with subcutaneous dosing. *Biol Pharm Bull*, 1994; 17 (7): 911~913.
6. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis. *Horm Metab Res*, 1993; 25 (9): 484~485.
7. Agnusdei D, Camporeale A, Zacchei F, et al. Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis. *Cur Ther Res*, 1992; 51: 82~91.
8. 串田一博. 药物疗法. 骨粗松症特集. 日本临床, 1994; 52 (9): 2367~2377.
9. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994; 367: 284~287.
10. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54 (5): 370~376.
11. Lyritis GP, Androulakis C, Nagias B, et al. Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxycalciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial. *Bone Mine*, 1994; 27: 209~217.
12. Fraser DR. Vitamin D. *The Lancet*, 1995, 345: 104~107.
13. Gallagher JC, Bishop CW, Knutson JC, et al. effects of increasing doses of 1 alpha-hydroxyvitamin D2 on calcium homeostasis in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 (5): 607~614.
14. Peh CA, Horowitz M, Wishart JM, et al. The effect of chlorothiazide on bone-related biochemical variables in normal postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*, 1993; 41 (5): 513~516.
15. Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1991; 1: 155~161.
16. Clarke BL, Ebeling PR, Wahner HW, et al. steroid hormones influence bone histomorphometric parameters in healthy men. [Abstr.] First International Conference of Steroids and Bone, May 1994. *Calcif Tissue Int*, 1994; 54: 344.
17. Steer B, Hodsmann A, Fraher L, et al. Localization of osteocalcin and IGF-1 peptide and mRNA in osteoblasts from oophorectomized rats treated with PTH. *J Bone Miner Res*, 1993, 8 (Suppl 1): 134.
18. Holmes S, Economou G, Whitehouse RW, et al. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth

- hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78: 669~674.
19. Holloway L, Butterfield G, Hintz RL, et al. Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition, and bone turnover in healthy elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 470~479.
  20. Bagi CM, Van der Meulen MC, Adams S, et al. Treatment with rhIGF-1/IGFBP-3 complex improves cortical bone structure and strength in ovariectomized rats. [Abstr. C276.] Sixteenth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 (Suppl 1): S392.
  21. Ammann P, Rizzoli R, Meyer J-M, Slosman D, et al. Femoral neck bone mineral density and strength in ovariectomized rat; increased by cyclical intermittent treatment with IGF-1 and pamidronate. [Abstr. B150.] Sixteenth Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 1994; 9 (Suppl 1): S267.
  22. Horton R, Pasupuletti V, Antonipillai I. Androgen induction of steroid 5 alpha reductase may be mediated via insulin-like growth factor-1. *Endocrinology*, 1993; 133: 477~451.
  23. Hodges SJ, Akeson K, Vergnaud P, et al. Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res*, 1993; 8: 1241~1245.
  24. Neve P, Laurent E, Egrise D, et al. Could vitamin E be used against osteoporosis? *Med Sci Res*, 1993, 21: 671~673.
  25. Khosla S, Peterson JM, Egan K, et al. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 717~711.
  26. TYan ML. Effect of promethazine on lumbar vertebral bone mass in postmenopausal women. *J Intern Med*, 1993, 234: 143~244.
  27. 刘玉槐, 等. 肾虚与骨矿物含量关系的研究. 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 第一版, 北京: 化学工业出版社, 1992: 591~595.
  28. 吴非, 等. 补肾中药黔岭藿对去势大白鼠骨质疏松模型骨计量学参数的影响. 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 第一版, 北京: 化学工业出版社, 1992: 604~607.
  29. 罗为民, 等. 健脾补肾法防治绝经后骨质疏松的计量学研究. *中国中医骨伤科*, 1995; 3 (2): 1~4

(收稿: 1995-06-21)

## 中国中医药学会学术部 97 年学术会议计划

### 一、会议内容:

#### 关于召开“首届全国‘五方’(单方、验方、秘方、经方、协定处方)应用研究学术交流会”的通知

中国中医药学会学术部拟定于 97 年 6 月在北京召开“首届全国五方(单方、验方、秘方、经方、协定处方)应用研究学术交流会”。征文内容为“五方”临床经验总结及研究, 要求以临床实用为目的, 可操作性、重复性强, 确为个人用药心得和体会, 或家传师授。

#### 关于召开“首届全国中医药学术发展战略研讨会”的通知

中国中医药学会学术部将于 97 年 7 月在贵阳召开“首届全国中医药学术发展战略研讨会”。征文事项如下: 征文内容: 1. 中医临床、教育、科研方面存在的影响学术水平提高的问题; 2. 尽快提高临床医生的学术水平的对策; 3. 临床医生的继续教育存在的问题及对策; 4. 中医药教育(包括本科、中专、成人自考)存在的问题及对策; 5. 中医药科研方面存在的问题及对策; 6. 中药剂型改革的新思路及目前存在的问题; 7. 中药材种植、栽培、采集、炮制方面的问题及对策; 8. 影响学术发展的其它相关内容。

#### 关于召开“首届全国中医舌诊学术交流会议”的通知

中国中医药学会学术部拟定于 1997 年 8 月在沈阳召开“首届全国中医舌诊学术交流会议”, 具体征文事项如下: 征文内容: 1. 对中医古典医籍中关于舌诊的基础理论总结; 2. 舌苔、舌质基础实验研究; 3. 舌苔、舌质、舌体动态变化与疾病转归的关系总结; 4. 特定舌苔、舌质、舌体对中医特定证候的诊断意义; 5. 舌下静脉、舌下系带在疾病诊断中的作用; 6. 舌诊在临床中的应用; 7. 舌与脏腑、经络关系探讨。

#### 关于召开“首届全国中药毒副作用学术交流会议”的通知

中国中医药学会学术部拟定于 97 年 10 月在杭州召开“首届全国中药毒副作用学术交流会议”。具体事宜如下: 征文内容: 1. 中药炮制与中药毒性(副作用)的关系研究; 2. 中药毒副作用与水煎时间的关系探讨; 3. 对中药“十八反”、“十九畏”的探讨; 4. 常用中药(单味药、方剂、中成药及其它剂型的中药)在临床中的毒副反应、过敏反应及防范措施; 5. 对常用有较大毒性的方药在临床上的运用经验总结; 6. “以毒攻毒”理论探讨及临床应用。

#### 关于召开“第二届全国基层中医药临床应用研究学术交流会”的通知

中国中医药学会学术部拟定于 97 年 11 月在上海召开“第二届全国基层中医药临床应用研究学术交流会”。具体事项如下: 征文内容: 1. 基层常见病、多发病、疑难病的中医药防治总结; 2. 简、便、廉、验的中医药防治疾病的方法介绍; 3. 民间疗法特色疗法、在基层临床中的应用; 4. 中医药在基层临床各科的应用。征文要求: 1. 每篇征稿限 3000 字以下, 800 字以下摘要; 2. 来稿请打印或正楷方格纸抄写; 3. 请自留底稿, 恕不退稿; 4. 征文截止日期: 97 年 2 月 28 日; 5. 请在信封右上角注明“×××会议征文”字样; 6. 每篇征文 寄审稿费 20 元。联系地址: 100029 北京樱花东路甲 4 号 中国中医药学会学术部收