

第三十四章

抗骨质疏松药

吉林大学 石卓

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, located on the right side of the slide, extending from the left edge of the slide.

第一节 骨质疏松症概论

- 骨质疏松症（**osteoporosis**）是一种骨形成与骨吸收失衡的疾病，即以骨量减少和骨组织微观结构破坏为特征，致使骨脆性增加以及易发生骨折的一种代谢性骨病。
- 根据病因，骨质疏松症可分为
 - 原发性骨质疏松症
 - 继发性骨质疏松症
 - 特发性骨质疏松症

原发性骨质疏松症是指随年龄增长而出现的骨骼退行性病变。

I 型指绝经后的骨质疏松症

II 型指老年性骨质疏松症

继发性骨质疏松症是由于某些疾病或药物等因素诱发的，如内分泌性疾病、骨骼增生性疾病、营养缺乏性疾病，药物性骨量减少等。

第二节 骨质疏松形成的原因及影响因素

- 骨质疏松的形成有三个关键环节：
 - 骨发育成熟时期达到的峰值骨量
 - 中年时期骨量维持时间
 - 随后发生的骨量丢失的速率

影响因素：

- 一、遗传因素
 - (一) 维生素**D**受体基因
 - (二) 载脂蛋白**E**
 - (三) I 型胶原蛋白基因
- 二、内分泌因素
 - (一) 雌激素
 - (二) 雄激素
 - (三) 维生素**D**
 - (四) 甲状旁腺素
 - (五) 降钙素

- 三、骨微环境中的细胞因子
 - (一) 胰岛素样生长因子
 - (二) 转化生长因子 β
 - (三) 白细胞介素6
 - (四) 白细胞介素1
 - (五) 前列腺素
 - (六) 成纤维细胞生长因子
 - (七) 破骨细胞生成抑制因子/骨保护素
- 四、生活习惯与骨质疏松

第三节 常用抗骨质疏松药

- 目前骨质疏松症的常用药物主要有以下三类：

①骨吸收抑制剂，如雌激素、二膦酸盐类、降钙素等

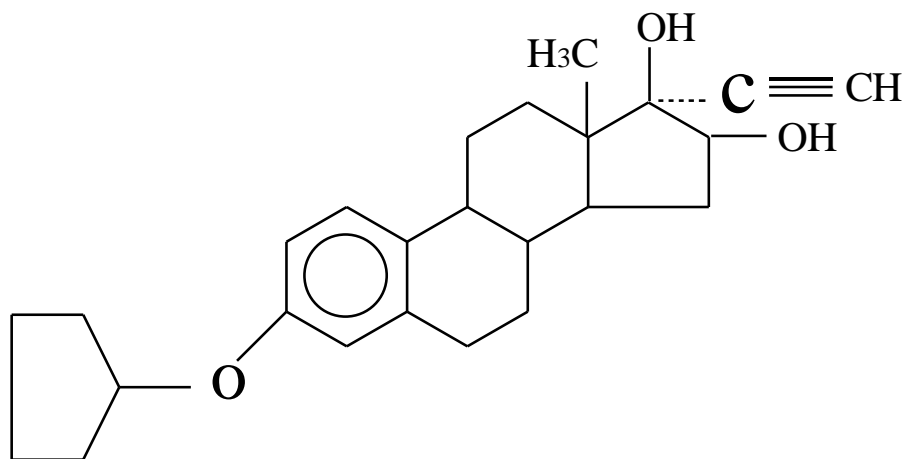
②骨形成促进剂，如氟化物、甲状旁腺素等

③骨矿化物，如 Ca^{2+} 剂，维生素D等

一、骨吸收抑制剂

(一) 雌、孕激素替代药

- 尼尔雌醇 (nylesteriol)
- 【体内过程】 本药口服优于雌三醇，入血后经肝代谢为乙炔雌三醇和雌三醇，再由肾缓慢排泄，以原型、乙炔雌三醇及雌三醇三种形式由尿中排出， $t_{1/2}$ 为20h。



• 图 34-1 尼尔雌醇化学结构式

【 药 理 作 用 及 机 制 】

- 尼尔雌醇是雌三醇的衍生物，雌三醇为雌二醇的代谢产物，其作用与雌二醇相似，但生物活性比后者低。具有恢复骨代谢平衡，防止骨量丢失，减少骨折危险性的作用。雌激素对骨组织的作用主要通过以下几个途径：①作用于成骨细胞和骨细胞上的雌激素受体，促进骨形成而抑制骨吸收，又刺激成骨细胞产生骨基质；②作用于雌激素受体，促进肠道 Ca^{2+} 吸收和肾小管上皮细胞对 Ca^{2+} 的重吸收；③抑制骨细胞对甲状旁腺素的反应性；④促进降钙素的分泌；⑤抑制IL-1、IL-6等破骨性细胞因子的分泌。

【 临 床 应 用 】

- 可作为绝经期、更年期妇女雌激素替代治疗的首选药物。近年发现，绝经后骨质疏松症的发病率日趋增多，应用适量雌激素，可直接调节骨代谢，延缓和减少绝经后的骨丢失，缓解骨关节疼痛，降低骨折的发生率，还可改善其他更年期症状，如疲劳、烦躁、外阴干燥、老年性阴道炎等，提高绝经后妇女的生活质量。

【 不良反应及注意事项 】

- 主要不良反应有：①轻度胃肠道反应，如恶心、腹胀等；②乳房胀痛；③头晕、高血压；④偶有肝损伤；⑤突破性出血。除后两者外一般不需停药。若长期使用雌激素还有增加乳腺癌、子宫内膜癌、深静脉血栓的危险性。
- 故使用雌激素替代疗法时应注意其禁忌证：①雌、孕激素依赖性肿瘤，如乳腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、脑膜瘤；②严重肝、肾疾病；③红斑狼疮、血卟啉病；④原因不明的阴道出血；⑤近期内或正在患血栓栓塞性疾病。
- 以下患者应慎用：①子宫内膜异位症、子宫肌瘤；②严重高血压、糖尿病；③癫痫。

(二) 选择性雌激素受体调节剂

- 选择性雌激素受体调节剂是一些类似雌激素的化合物，它们在心血管和骨骼系统具有雌激素前体活性，而在乳腺和子宫具有抗雌激素作用，故称为选择性雌激素受体调节剂。

雷洛昔芬 (raloxifene)

- 【体内过程】

雷洛昔芬口服吸收快，半衰期为**28 h**，经过肝首过效应形成葡萄糖醛酸代谢物，主要经粪便清除，本品的缺点是经过肝首过代谢后生物利用度较低，绝对生物利用度为**2%**。

【 药 理 作 用 及 机 制 】

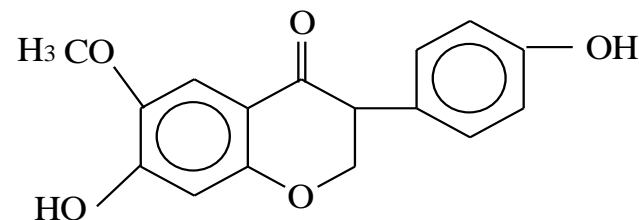
- 雷洛昔芬在骨组织中表现雌激素样作用，能抑制椎骨部位破骨细胞的骨吸收活性，减少骨丢失，可以增加骨组织的矿物质含量，降低椎骨骨折风险，对髋部骨折没影响。在乳腺组织和子宫内膜则有抗雌激素样作用，这可能是本品预防乳腺癌和不增加患子宫内膜癌风险的药理学基础。其机制可能是作用于雌激素 β 受体，。
- 雷洛昔芬还能改善脂蛋白代谢，能降低总胆固醇和LDL- 胆固醇的含量，而不增加HDL- 胆固醇的含量。

- **【临床应用】** 雷洛昔芬主要用于预防和治疗绝经后妇女的骨质疏松症，能显著地降低椎体骨折发生率，降低髌部骨折发生率。

- **【不良反应及注意事项】** 常见不良反应主要有流感样症状、潮热、小腿痉挛、外周水肿、宫腔积液等。严重不良反应主要有静脉血栓栓塞和致死性卒中。故静脉血栓病史的患者禁用。

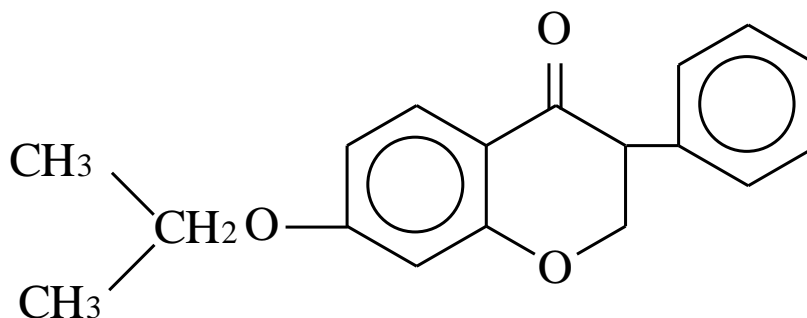
(三) 植物雌激素 (phytoestrogens)

• 异黄酮是一类植物雌激素 (**phytoestrogens**)，其结构和雌激素相似，与雌激素受体结合，从而表现出两种主要的生物学活性，即雌激素活性和抗雌激素活性，其活性主要取决于其局部浓度、内源性雌激素含量以及组织器官的雌激素受体水平。研究表明，植物雌激素对防止骨质疏松症、心血管疾病、乳腺癌及更年期潮热等均有作用，但其机制尚需进一步完善。骨质疏松症患者摄入异黄酮的剂量和疗程也未统一。但可确定，饮食中增加大豆和大豆制品的摄入是有益的。



依普拉封 (ipriflavone)

- 依普拉封是人工合成的异黄酮衍生物，其化学成分为7-异丙氧基异黄酮。依普拉封是目前最有前途的治疗骨质疏松的非激素类。在切除卵巢小鼠实验中发现，异黄酮有雌激素样维持骨质的作用。



【体内过程】 口服后**80%**很快被小肠吸收，进食促进吸收；肝代谢。

【药理作用及机制】

1. 抑制破骨细胞前体细胞分化并抑制成熟破骨细胞活性，降低破骨细胞对甲状旁腺素的敏感性，抑制骨吸收。
2. 促进成骨细胞增殖分化和骨形成。
3. 协同雌激素促进降钙素分泌。

【 临床应用 】

1. 防治绝经后骨质疏松症 临床研究用其治疗骨质疏松1个月即可出现作用，既增加了中轴骨和附件骨的骨密度，又可缓解骨痛、减少骨折率。
2. 治疗原发性甲状旁腺功能亢进症。
3. 治疗变形性骨炎。

【不良反应及注意事项】

- 主要不良反应为胃肠道反应：食欲减退、恶心、呕吐、腹胀及腹痛等，饭后服药可减轻症状。
- 以下情况应慎用：
 - ①孕妇、小儿及哺乳期妇女
 - ②中、重度肾功能减退患者

（二）双膦酸盐类

- 二膦酸盐类（**biphosphonates**）是焦膦酸盐的类似物，是目前预防和治疗骨质疏松最有效的药物，其通过如下机制减少破骨细胞的重吸收：

①抑制破骨细胞质子泵，使酵素释放减少，从而降低对骨基质的溶蚀作用；

②降低破骨细胞的形成和活化；

③增加破骨细胞的凋亡。

- 3代产品：

依替膦酸钠

帕曲膦酸钠

阿仑膦酸钠

依替膦酸钠 (etidronate sodium)

- 依替膦酸钠是第一代二膦酸盐，药理作用及临床应用同阿仑膦酸钠。临床研究表明，经过3年依替膦酸钠治疗的病人，其骨矿含量增加，骨折发生率减少，但大量服用可影响骨矿化，故建议间歇性、短疗程给药。

帕曲膦酸钠 (pamidronate sodium)

- 帕曲膦酸钠是美国产第二代双膦酸盐类药物，其抑制骨吸收作用比依替膦酸钠强**100**倍，比氯曲膦酸钠强**10**倍，用于治疗恶性肿瘤并发的高钙血症。

阿仑膦酸钠 (alendronate Sodium)

- 阿仑膦酸钠为第三代双膦酸盐类骨吸收抑制剂，能显著增加骨密度，降低骨折发生率，作用持久、疗效确切，具有良好的治疗效果和较高的安全性。是目前国际临床评价最高的骨质疏松防治药物，也是首先通过**FDA**认证的双膦酸盐。

【体内过程】

- 阿仑膦酸钠口服后在肠道吸收，其生物利用度低于1%，如与食物或含 Ca^{2+} 饮料同服则吸收率更低，餐前口服。其蛋白结合率为78%，药物在体内无代谢，体内分布约50%聚集在骨组织，服药后2h出现骨浓度峰值， $t_{1/2}$ 约为6h，但其在体内集中储存于骨中（需经骨吸收后再缓慢释放），故在骨中的半衰期可超过10年。约50%的药物以原型从尿中排泄，极少部分从胆汁排泄。

【 药 理 作 用 及 机 制 】

- 主要作用是强效抑制骨吸收，降低骨转换，使骨矿物含量增加，降低骨折发生率，腰椎和髋部的骨矿密度增加明显。并减少骨痛症状。其机制可能与以下三个方面有关：①选择性抑制酪氨酸磷酸酶，抑制干破骨细胞活化因子产生，影响破骨细胞的形成，使新的破骨细胞数量减少，骨吸收活动减弱；②选择性地沉积在骨吸收部位的破骨细胞内，与直接干扰与改变成熟破骨细胞的活性，抑制其破骨功能；③破骨细胞通过自身胞饮作用使二磷酸盐进入细胞内，结果使破骨细胞的活性受到抑制。

【 临 床 应 用 】

- 本药能明显增加骨密度、降低血 Ca^{2+} 和骨折的发生率。
 1. 治疗恶性肿瘤并发的高钙血症
 2. 防治妇女绝经后骨质疏松症
 3. 治疗Paget骨病
 4. 治疗癌症

【不良反应及注意事项】

- 二膦酸盐类的主要副作用是上消化道紊乱，尤其对食管的刺激，本药宜空腹服用并多饮水（200～250ml）。
- 剂量过大，抑制骨吸收过度，也会损伤骨重建，引起逆转障碍，从而增加骨的脆性和发生骨折的危险。本药静脉注射过快或剂量过大可引起发热，并伴有血淋巴细胞变化及其他血象变化。
- 本药禁用于对其过敏者、低钙血症者、孕妇、哺乳期妇女、有食管动力障碍者；慎用于轻、中度肾功能减退者。
- 本药与非甾体抗炎镇痛药合用，可增加上消化道不良反应；与 Ca^{2+} 及其他金属离子在肠道内结合，而影响吸收。

（三）降钙素

- 自1984年起，降钙素（**calcitonin**）注射剂开始用于骨质疏松症的治疗，1995年，喷鼻剂也通过美国**FDA**认可用于临床。

【体内过程】

- 常用的降钙素有鲑鱼降钙素(salmon calcitonin)和鳗鱼降钙素(elcatonin)，均为人工合成成品，其活性比猪或人降钙素强20~40倍，且作用持久。口服后在胃内迅速降解失效，故临床多用注射剂和鼻腔喷雾剂，可皮下、肌肉和鼻腔给药。皮下或肌肉注射其生物利用度大约为70%，用药后1h血药浓度达峰值，半衰期为70~90min，蛋白结合率为30%~40%；喷鼻剂半衰期短，可用于年轻人和儿童。注射给药后降钙素主要在肝代谢，也有部分在血液和外周组织中进行生物转化，最后经肾排泄。

【 药理作用及机制 】

1. 降低破骨细胞活性和数目 降钙素治疗骨质疏松短期内表现为迅速抑制破骨细胞活性，使破骨细胞增殖减慢，数量减少，从而抑制骨吸收；长期应用表现为降低骨转换，较适用于高转换型骨质疏松，它不但防止骨量的丢失，甚至可轻度提高骨密度，降低腰椎和髋部骨折的发生率。

2. 周围和中枢性镇痛 降钙素对骨质疏松所引起的骨痛有明显的镇痛作用，是治疗中度以上骨痛的首选药物。其镇痛机制可能是：①作用于 β 内啡肽阿片受体系统，增加血中 β 内啡肽的浓度，抑制局部炎症组织前列腺素的产生，使血 Ca^{2+} 浓度下降，调节疼痛控制系统，直接作用于中枢神经的痛觉受体，产生镇痛作用；②抑制枸橼酸和乳酸溶酶体酶等疼痛因子的释放，拮抗其受体；③增强其他止痛剂的效果，减少止痛剂的用量。

3. 对肾的作用 抑制肾小管对 Ca^{2+} 、磷的重吸收，从而增加它们在尿液中排泄，但对钾和氢则影响不大。

4. 对胃肠道作用 抑制肠道转运钙以及促胃液素、胃酸和胰岛素等分泌。

【 临 床 应 用 】

- 1. 治疗骨质疏松症 妇女绝经后骨丢失增加，相关的现象是血 Ca^{2+} 和血降钙素水平降低，应用降钙素治疗能抑制骨质疏松症患者的骨代谢，对骨吸收抑制作用更强。
- 2. 治疗骨痛降钙素对许多骨代谢疾病所引起的骨痛症状有很好的疗效。可使卧床老人减轻骨痛，缩短卧床时间，减少并发症。治疗肿瘤骨转移性轻、中、重度痛疼。
 - 3. 治疗急性高钙血症或高血钙危象。
 - 4. 治疗变形性骨病。

【不良反应及注意事项】

- 常见的副作用有鼻炎、呼吸道刺激症状、面部潮红、恶心及腹泻等；偶见过敏反应、寒战、胸闷、呼吸困难和血糖增高等。鼻喷剂的全身不良反应少于注射剂。
- 药物过敏史的患者先做皮试；药物可进入乳汁，抑制泌乳；对孕妇和哺乳期妇女不宜应用。
- 因长期使用降钙素会引起低钙血症和继发性甲状旁腺机能亢进，用药时应每日摄入足够的 Ca^{2+} 1000~1500mg和400~800IU的维生素D。

二、骨形成促进剂

- (一) 甲状旁腺素
- 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 是含84个氨基酸残基的单链多肽，N端1~34氨基酸片段为生物活性部位。临床应用的特立帕肽(teriparatide)，为人工合成的人甲状旁腺素N端1~34氨基酸残基，是第一种FDA批准的骨形成促进剂类新药。

特立帕肽(teriparatide)

- **【体内过程】** 特立帕肽的体内过程及对骨代谢的影响与甲状旁腺素相同，皮下注射吸收好，生物利用度为**95%**，股部或腹部皮下注射特立帕肽**20mg**，注射后**30分钟**血药浓度达峰值，血浆中钙的浓度在给药后**4~6小时**达到峰值，皮下注射血浆半衰期为**1小时**，**3小时**后基本检测不到，肝代谢，肾脏排泄。

【药理作用及机制】

- 特立帕肽的作用和机制与PTH相似。其药理作用呈剂量相关性，给药方式不同可产生促进骨质形成或再吸收作用，分别是增加或降低骨密度：
 - ①在人体内，以20mg剂量每日给药一次，具有同化作用，促进骨质形成，增加骨骼质量和骨骼强度。
 - ②每日连续给药，则产生类似甲状旁腺功能亢进的症状，刺激蚀骨细胞活性，使骨的再吸收大于骨的形成，进而影响骨密度。

【 临 床 应 用 】

- 治疗妇女绝经后骨质疏松并具有高度骨折风险的患者，以及男性原发性和次发性性腺功能低下的骨质疏松并具有高度骨折风险者，特立帕肽能使骨密度增加，降低脊椎骨和非脊椎骨的脆性，与其他抗骨质疏松药合用具有协同作用。

【不良反应及注意事项】

- 治疗期间与剂量相关的常见副作用包括恶心、头痛、眩晕、关节痛和腿部痉挛等，恶心和头痛是患者无法继续接受治疗的原因，有些患者在治疗初期给药4小时内有直立性低血压，但通常不影响治疗。
- 在动物实验中，观察到特立帕肽会增加骨肿瘤和骨肉瘤的发生率，虽然临床治疗中尚未有骨瘤的案例，但仍提出警示，禁用于**Paget**骨病，不明原因的碱性磷酸酶升高，儿童或青少年伴有开放性骨垢板和曾接受过含骨骼的放射性治疗的患者。此外，患有骨质疏松症以外其他代谢性骨骼疾病、骨恶性肿瘤和转移性骨癌的患者，也应避免使用特立帕肽。

（二）重组人生长激素（rhGH）和重组人胰岛素样生长因子（rhIGFs）

- 重组人生长激素和重组人胰岛素样生长因子具有刺激儿童和成人的骨骼生长，影响骨重建的作用。临床开始将rhGH或重组人胰岛素样生长因子（rhIGF- I）试验性用于治疗骨质疏松。给18名健康绝经妇女服用不同剂量rhIGF- I 共6天，发现血清 I 型胶原羧端前肽上升14%，尿胶原交联排出率上升9%，骨转化加速，尤以骨形成增加显著。有人建议使用时应合用骨吸收抑制剂，如降钙素或雌激素以增加疗效。进一步探索合理应用rhIGF- I、rhIGFs方案，将为预防和治疗骨质疏松提供新的疗法。

（三）氟化物

- 氟化物（**fluoride**）作为治疗骨质疏松的药物已有**30**余年的历史，是促进新骨形成的药物之一。
- 【体内过程】 口服的氟化钠（**NaF**）在胃酸作用下形成刺激性的氟化氢，进入小肠吸收，其生物利用度为**50%~60%**。口服氟化钠片的血清峰值见于服药后**2~3h**。缓释片的峰值出现于服药后**4h**，下降较慢，血药浓度在治疗范围可维持**12h**。氟化钠片平均 $t_{1/2}$ 为**8.7h**。在所吸收的药物剂量中，**50%**进入骨，其余随尿排泄。服用高剂量氟化物时，其血浓度易接近中毒浓度，故临床给予低剂量，氟化钠缓释制剂，**2次/日**，每次**25mg**，连续使用**12个月**，停药**1~2个月**后，再重复疗程，血中氟化物浓度可维持在有效治疗范围（**95~190ng/ml**）。

【 药 理 作 用 及 机 制 】

- 氟化物是典型的促进骨形成药物：①氟化物可直接增加特异性酪氨酸激酶的活性或间接抑制成骨细胞磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶的活性，减少成骨细胞中蛋白质酪氨酸磷酸化产物分解，在生长因子如转化生长因子 β 等作用下，促进成骨细胞有丝分裂，促进骨细胞增生；② F^- 可取代骨盐羟磷灰石中的羟基，形成氟磷灰石，增加结晶性，降低骨盐的溶解度而发挥抗骨吸收作用。氟化物治疗时虽可增加骨量，却降低了骨的质量，可能是由于氟化物渗入骨结构晶体中，使正常的弹性结晶体结构难以形成。

【临床应用】

- 近年的研究提示，氟化物适用于骨密度低的患者以及预防非创伤性骨折的发生。但由于氟对骨组织的影响较复杂，目前对氟化物治疗骨质疏松的效果及危险性尚有争议，仍未获得美国**FDA**的批准，未在临床广泛使用，目前不推荐用其治疗妇女绝经后的骨质疏松。

（四）锶盐

- 锶盐是一类有待研究的抗骨质疏松的药物。短期给予病人小剂量锶盐可短暂的减弱破骨细胞活性，长期应用可诱导骨形成。但大剂量的锶盐能损害骨矿化，导致“锶软骨病”。

三、骨矿化药物

- (一) 阿法骨化醇
- 阿法骨化醇 (alfacalcidol) 是一种强大的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的协同剂，它的结构除缺失 C_{25} 位的一个 OH 外，其余均与天然品相同。

【体内过程】

- 阿法骨化醇口服经小肠吸收并在肝脏迅速代谢为具有活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，后者也可将 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 转化为活性形式。转化后的血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在服药后8~12h达血药峰浓度， $t_{1/2}$ 为17.6h。大部分由尿和粪便排出。其主要分布于小肠及骨等靶组织。

【 药 理 作 用 及 机 制 】

- 本药在体内经肝细胞羟化酶迅速羟化成1,25-二羟基化维生素D₃〔(OH)₂D₃〕，后者的作用是：①在体内调节Ca²⁺、磷平衡：增加肠道和肾小管对Ca²⁺、磷的吸收，促进骨形成，调整血浆中甲状旁腺素水平和减少骨钙的消溶，解除骨骼、肌肉疼痛，改善因绝经、衰老和类固醇引起的骨质疏松以及肠道Ca²⁺吸收不良；②增加转化生长因子-β（TGF-β）和胰岛素样生长因子-I（IGF-I）合成，促进胶原和骨基质蛋白合成；③调节肌肉Ca²⁺代谢，促进肌细胞分化，增强肌力，增加神经肌肉协调性。

【 临 床 应 用 】

- 1. 治疗骨质疏松 可促进骨形成，改善此症引起的骨量减少和骨痛等。
- 2. 治疗慢性肾功能不全引起的维生素 **D**代谢异常引起的各种症状，如低血钙、痉挛、骨痛和骨病变等。
- 3. 治疗甲状旁腺功能减退，维生素 **D**抵抗性佝偻病和软骨病等维生素 **D**代谢异常引发的多种症状。
- 4. 抑制继发性甲状旁腺功能亢进，降低碱性磷酸酶。

【不良反应及应用注意】

- 小剂量单独使用（ $<1.0\mu\text{g/d}$ ）一般无不良反应，长期大剂量服用或肾功能不良的患者可引起：

①消化系统：恶心、呕吐、厌食、腹痛、便秘、肝功能异常等,停药后可恢复正常

②神经系统：头痛、头晕、失眠、乏力、烦躁不安等

③过敏反应：发热、瘙痒、皮疹等

④其他：偶见心悸、结膜充血及肾结石等

(二) 维生素D₃

- **【临床应用】** 因本药在骨重建过程中增加骨细胞活性，又印1,25(OH)₂D₃和小剂量Ca²⁺（600～800mg）具有增加肠Ca²⁺转运和减少脊柱和髌骨骨折的疗效。故临床用于骨质疏松和慢性肾功能不全所致的肾性骨病，特别是需要长期血液透析的患者。最适剂量应根据血Ca²⁺浓度而定。

(三) 钙制剂

- Ca^{2+} 是构成骨矿物质的基本成分，同时也能作为一种抗骨吸收的药物而起作用。骨质疏松的病人，给予 Ca^{2+} 是一很重要的治疗策略，但单独使用 Ca^{2+} 并不能防止绝经后引起的骨丢失，只能一定程度上延缓绝经期妇女的骨量流失，在绝经后期， Ca^{2+} 也是维持骨量的重要因素，可防止和年龄相关的骨丢失，而且足量的 Ca^{2+} 摄入也是雌激素及非雌激素治疗骨质疏松的基本保证。故建议绝经后使用雌激素治疗的妇女每日应摄入1000mg的 Ca^{2+} ，而未使用雌激素的妇女每日 Ca^{2+} 摄入量应增加至1500mg。