

· 综述 ·

## 骨质疏松症治疗药的临床应用及研究概况

浙江省中医院(杭州, 310006) 王会仍

随着人口的老龄化,骨质疏松症发病率急剧增高。开发有效的药物已日益受到注目。但是,由于对骨质疏松症的治疗历史为时较短,而且临床观察也不够充分,故有些新药的确切疗效及其作用机理尚欠清楚。本文拟就目前国外临床应用骨质疏松症治疗药的现况和研究进展作一概述。

1. 钙剂<sup>[1,2]</sup> 钙缺乏是造成骨质疏松症的重要原因。日本学者认为,如果每日从饮食中摄取钙量达不到600 mg者,则宜给予钙剂治疗。老年人由于肠钙吸收降低,致使钙缺乏而发生骨质疏松症者颇不少见。临床一般多用乳酸钙、葡萄糖酸钙及碳酸钙等药治疗。

钙剂预防骨质疏松症作用较好,对已发生骨质疏松症者效果则往往不佳,特别是有明显的腰背痛症状者,多需要并用其他药物方能达到镇痛效果。同时,其缺点是服用剂量较大,常易引起腹胀或便秘。

2. 雌激素<sup>[3-6]</sup> 近年,Christiansen等、Lindsay等和Horsman等对绝经期和卵巢切除术后女性骨质疏松症的研究表明,本症的发生和发展与雌激素缺乏密切相关,因而认为治疗骨质疏松症,特别是老年71岁以下的女性患者,雌激素应是可供选择的一种主要药物;同时还主张与孕激素合用,不仅有助于减轻更年期症状,而且能明显增加绝经期女性患者的骨量及减少子宫出血等副作用。此外,日本学者主张采用给药3周,

停药1周,符合于月经周期的给药法。以结合型雌激素0.625 mg的片剂,每日内服1片或甚至半片也能见效;已证明雌三醇对子宫内膜作用较弱,且副反应轻微,每日可用1~2 mg,但不能完全排除发生乳癌及生殖系统肿瘤的可能。也有报告认为,雌激素能增加高密度脂蛋白——胆固醇(HDL—Ch)含量,有助于预防动脉硬化,并能较好地减少老年人冠心病及骨质疏松症的发病率。从流行病学调查的结果看,这两种疾病的发病率远远高于生殖系统肿瘤。两者权衡还是利大于弊。尽管如此,为警惕其副作用,不少学者仍建议在用药半年至一年内,至少作一次子宫内膜组织学检查及乳房检查。

欧美各国治疗骨质疏松症多以雌激素为主,但日本则因其有发生乳癌、生殖系统肿瘤及性器官出血等副作用,认为雌激素对此症并非理想药物,未被推广使用。

3. 降钙素<sup>[7-10]</sup> 本药的特点是抑制骨吸收及增加骨量,对骨质疏松症的腰背痛症状特别有效。据报告经降钙素治疗后70~80%的患者于2~3周内就能明显镇痛。

本药最初应用时,曾以每日100单位的大剂量给药,表明能显著增加骨量及体内的钙含量,但随之出现的副作用如颜面潮红、恶心和头晕等症状也特别严重。现已有猪降钙素、人降钙素及蛙降钙素等药问世,剂量一般主张每周2次,每次10单位,或者每周1次,每次20单位也同样有明显疗效。本药价

格较高,且须注射给药,故难长期应用。最近已试用其滴鼻剂进行治疗观察,效果有待证实,且长期使用能否出现副作用也几无了解。

4. 维生素D衍生物<sup>[11~15]</sup> 本药能促进肠对钙的吸收,在改善钙缺乏及甲状旁腺功能亢进症的同时,还能促进骨细胞的分化,进而通过细胞缓肽或生长因子促进骨形成而使骨代谢赋活。在维生素D衍生物中,活性型维生素D制剂 $1\alpha(\text{OH})\text{Vit D}_3$ 是日本最广泛应用于治疗骨质疏松症的药物之一。认为本药不仅能减少骨丧失,而且能降低骨折率,特别是70岁以上的高龄患者尤为明显。 $1\alpha(\text{OH})\text{Vit D}_3$ 有0.25  $\mu\text{g}$ 、0.5  $\mu\text{g}$ 、1.0  $\mu\text{g}$ 和3.0  $\mu\text{g}$ 等片剂,其标准给药剂量为0.75~0.1  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,分3次内服;此外,也可选用 $1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 剂量为前者的一半,一般只须0.5  $\mu\text{g}/\text{d}$ 就可获得同等的效果。近年,折茂等报告,以 $1,24\text{R}(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 应用于临床,其效果与 $1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 基本相似;岡本等对 $26,27\text{-F},6\text{-}1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 的生物活性进行了研究,结果表明对实验性骨质疏松症有效;中村等以 $24,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 在实验性骨质疏松症中进行了治疗观察,也获得具有意义的结果。因而认为,这些活性型维生素D制剂,今后都极有希望成为临床治疗骨质疏松症的新药。

但也必须指出,过量应用维生素D衍生物制剂,或者即使少量,但属长期给药者,应注意血钙、尿钙、血尿素氮(BUN)及血肌酐等的变化情况,以每月测定2次为宜。如果在采用维生素D衍生物的治疗过程中,出现血钙及尿钙超过11 mg/dl或尿中钙与肌酐之比超过0.4~0.5时,需警惕发生高钙血症、高钙尿症,甚至出现肾功能损害及肾结石症的危险;在缺乏化验条件时,如出现多尿、便秘、食欲不振和肌无力等高钙血症的先兆表现,应密切观察,必要时要考虑减量或停药。

5. 蛋白同化激素<sup>[11,16]</sup> 本药很早以前就已应用于临床治疗骨质疏松症,但其效果一直未能令人满意,目前一般不使用。据Chesnut等报告,康力龙能使骨量增加,认为对部分退行性骨质疏松症有一定作用,但此药与其他蛋白同化激素相似,除有男性化症状外,有时还可发生肝功能损害以及使HDL-Ch含量降低而成为动脉硬化的危险因子,故需谨慎选用。

6. イプリ黄酮(Ipriflavone) <sup>[11,16]</sup> 本药为日本近年所开发而被应用于治疗骨质疏松症的一种极有前途的新药。它能直接作用于破骨细胞而起到抑制骨吸收及增加骨量的效果,对腰背痛症状有类似于降钙素的快速镇痛作用。推测其作用机理,可能是本药具有增加雌激素及促进内源性降钙素分泌的作用所致。

本品给药剂量与其他骨质疏松症治疗药不同,每日须600 mg,分3次口服。但因剂量较大,往往会发生上消化道功能紊乱,出现腹胀、腹痛、恶心、呕吐等症状。除此之外,极少有其他不良反应。

7. 氟化物<sup>[15,16]</sup> 欧美应用最多的是 $\text{Na}_2\text{F}$ ,每日给药20~30 mg,能显著增加骨量。但日本学者经过临床实践判定本药有增加骨折率及引起下肢疼痛之弊,不适宜应用于治疗骨质疏松症。

8. 二磷酸盐<sup>[16]</sup> 系具有强烈抑制骨吸收的药物。本品常用于治疗变形性关节炎或伴有恶性肿瘤的高钙血症。研究表明,对骨质疏松症也同样有效。

9. 甲状旁腺激素(PTH)<sup>[15,16]</sup> 本药国外已开始应用于治疗骨质疏松症。Hesch等并用降钙素,Near等则并用 $1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ ,都认为本品确具有显著增加骨量的效果。

10. 维生素 $\text{K}_2$ <sup>[11,16]</sup> 研究表明,本药  
(下转第17页)

(上接第46页)

具有增加骨量的作用, 给药剂量为每日 30 mg。

11. 中医中药<sup>[17]</sup> 日本学者石川友章最近报告, 应用具有气血双补作用的“十全大补汤”治疗骨性疏松症, 效果良好。因治疗例数较少, 有待进一步观察。

12. 连续疗法 (activate, depress, free, repeat, 简称 ADFR) 和并用疗法<sup>[15, 18]</sup> ADFR 疗法为 Frost 所首创, 即采用活性型维生素 D 等骨的激活剂以及降钙素等骨的抑制剂, 通过交互使用能显著增加骨量作用的一种方法。近年常采用 Hodsm-an 氏法, 即以无机磷作为激活剂, 连用 4 天, 继以 SM-5600(etidronate)作为抑制剂, 连用 14 天, 其后停药 70 天, 约 90 天为一周期, 按此反复数次。据报道 12 个月后骨量平均增加 8.38%, 效果显著。

至于并用疗法, 系通过多种药物并用,

以期提高疗效为目的。但这种治疗方法经验较少, 尚待深入观察和研究。

### 参 考 文 献

- [1] Riis B, et al. N. Engl J Med 1987; 316: 173.
- [2] Smith E J, et al. Amer. J Clin. Nutrit 1989; 50:833.
- [3] 郭春元综述. 国外医学内科分册 1991; 13(3):111.
- [4] Christan C, et al. Lancet 1981; I:459.
- [5] Lindsay R, et al. Lancet 1980; II:1151.
- [6] Horsman A, et al. N Engl J Med 1983; 309:1405.
- [7] 藤田拓男, 他. 医学のあゆみ 1990; 152:261.
- [8] 豊田隆謙. 診断と治療 1990; 78(9):2163.
- [9] 白木正孝. 临床科学 1990; 26:270.
- [10] Reginster TY, et al. Lancet 1987; II:148.
- [11] 藤田拓男. 治疗 1990; 72(2):249.
- [12] 岡本純明, 他. 診断と治療 1990; 78(9):2168.
- [13] Kiriyaama T, et al. Acta Endocrinol 1989; 121(4):520.
- [14] 白木正孝, 他. ホルモンと臨床 1983; 31(10): 1015.
- [15] 大西利夫, 他. 診断と治療 1990; 78(9):2209.
- [16] 藤田拓男. 日本医药速报 1988; 3:29.
- [17] 石川友章. 治疗 1989; 71(8):144.
- [18] Hodsmam AB. Bone Mineral 1989; 5:20.