

双磷酸盐治疗骨质疏松性骨折的机制及前景药师资格考试

PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao_ti2020/516/2021_2022__E5_8F_8C_](https://www.100test.com/kao_ti2020/516/2021_2022__E5_8F_8C_E7_A3_B7_E9_85_B8_E7_c23_516773.htm)

[E7_A3_B7_E9_85_B8_E7_c23_516773.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/516/2021_2022__E5_8F_8C_E7_A3_B7_E9_85_B8_E7_c23_516773.htm) 双磷酸盐治疗骨质疏松

性骨折的机制及前景 首都医科大学附属北京友谊医院骨科

胡侦明 罗先正 1948年Albright提出了绝经后骨质疏松的雌激素

缺乏理论，并将此病与骨软化和其他代谢性骨病相区别，开

拓了研究骨质疏松的先河。 雌激素替代治疗（HRT）首先有

效地应用于绝经后骨质疏松，即使在男性也被解释为继发于

雄激素或芳香化酶缺乏所致的雌激素缺乏。二十世纪八十年

代中期雌激素在细胞水平的作用机制被阐明，证实成骨细胞

上有雌激素受体及缺乏雌激素所导致的促进骨吸收的细胞因

子释放并促进破骨细胞凋亡。绝经后妇女由于卵巢功能衰退

，内源性雌激素分泌减少，骨细胞上雌激素受体下降，骨吸

收和骨形成之间的偶联出现缺陷。破骨细胞活性增强，骨小

梁的吸收过程加快，吸收陷窝加深，与此同时，成骨细胞活

性相对减弱，骨形成速度减慢，从而出现不可逆的骨丢失。

导致骨小梁变薄和间隙增宽，最终导致骨体积的减少和骨小

梁彼此连结的破坏，从而造成骨质疏松症，严重影响了绝经

后妇女的生活质量。雌激素治疗绝经后骨质疏松症已在临床

应用数十年了，对缓解绝经综合征和减少骨质疏松与骨折、

改善妇女的生活质量、减轻对社会和家庭的压力和负担起到了

重要的作用。由于雌激素疗法常常带来较多的不良反应，

该临床疗法一直有争议。 一 雌激素治疗绝经后骨质疏松症原

理 近几年来，盛行一时的激素补充疗法不断受到科学家们对

其健康效益的质疑，对于骨质疏松症，又应该怎样看待激素

补充疗法呢？目前认为，雌激素治疗绝经后骨质疏松症主要是由于雌激素可以抑制妇女绝经后出现的骨转换加快，减少破骨细胞数量和抑制其破骨活性。作用机理包括通过对钙调节激素的影响，间接减少骨吸收：通过对骨吸收因子的影响，抑制骨吸收过程：雌激素可通过对骨的靶细胞受体的直接作用而发挥对骨的调节作用。绝经后妇女使用HRT的主要目的，大剂量收集整理是消除与绝经相关的更年期综合征症状；补充小剂量雌激素可以使泌尿生殖道上皮健康而抵抗炎症，防止泌尿生殖道萎缩：降低甘油三酯，对心血管有保护作用：通过改善绝经后妇女内皮血管扩张和阻力，协助预防动脉粥样硬化的发展进而减少冠状血管疾病的危险。有报道认为使用过雌激素的妇女可显著减少老年性痴呆（Alzheimer's disease, AD）的发生率达41%，使用超过10年的妇女患AD的危险可减少69%；而对于绝经后骨质疏松，骨质丢失导致骨小梁断裂后出现畸形将无法挽救，但却是可以预防的。二 雌激素治疗绝经后骨质疏松症方法及其存在问题 因此绝经后保护骨量丢失是预防绝经后骨质疏松的重要措施之一，小剂量雌激素可预防骨量丢失、大剂量雌激素在治疗骨质疏松方面有效。可见HRT有许多优点：补充和纠正了因雌激素不足而发生的病理变化和临床症状，这是别的疗法所不能替代的，故至今仍为治疗骨质疏松症的第一线药物。HRT对于预防血管舒缩状态、心血管病、骨质疏松和结肠癌已为文献所证明。采用HRT要严格选择适应证，加强随访，以期减少危险性。例如对于无雌激素、孕激素禁忌的绝经妇女，有更年期症状或有阴道萎缩者，以及骨量低、有骨质疏松症高危因素者，建议短期使用HRT，待症状消失后，可换用其他药物。在

使用激素的同时，应给予钙剂、维生素D、营养等基本治疗，并鼓励力所能及的体力活动。使用HRT的禁忌证包括：雌激素依赖性肿瘤患者；严重高甘油三脂血症及患血栓栓塞性疾病、血扑淋症；活动性子宫内膜异位症及不明原因生殖道出血者以及严重肝肾疾病患者等。HRT具有一些潜在的副作用，当适当地与孕激素联合应用则可以减少这类副作用。你知道这是为什么吗？近年来一些前瞻性研究显示HRT可减少骨折的发生率。美国骨质疏松骨折研究组的研究表明，与安慰剂比较，HRT组骨折发生的相对危险度是0.66，绝经后5年内开始治疗的效果更明显，且不受绝经年龄和同时服用的孕激素的影响。有学者观察了75例绝经后骨质疏松症患者应用雌激素治疗1年，与安慰剂比较，椎体骨折的相对危险度为0.39，腰椎骨密度增加5.1%，骨转换减低。许多学者观察到，绝经后5年内，以每年2%-6%的速度快速丢失钙，从而减少骨量。口服或经皮吸收雌二醇（E2）能增加骨矿物质密度，对预防骨质疏松及骨折有很好的作用。有作者对照研究了1327名瑞典50-81岁股骨骨折的妇女及3263名随机对照者，证明应用雌激素是预防绝经后妇女股骨骨折最适宜的方法，随着使用时间延长，保护作用逐渐增强，如果同时应用黄体酮会加强保护作用。多数的临床研究也证明，HRT具有一些潜在的副作用，包括乳腺癌的发生危险性可能升高，乳房胀痛，阴道出血，促凝血倾向等。故在使用雌激素时应注意剂量个体化，因为每个妇女卵巢衰退的程度不同，凡用药后有阴道出血则应减少剂量；同时应定期监测子宫内膜厚度及定期检查乳房，发现异常应及时减量或停药。适当地与孕激素联合应用可以减少这类副作用，国内外对利维爱（一种具有

雌、孕、雄激素作用的合成药物)的研究显示,小剂量的利维爱可有效增加骨量,其中可能雄激素在起重要作用。为了评估绝经后妇女使用HRT的利弊,美国国家卫生研究院(NIH)开展了一项妇女健康倡议研究显示,HRT组患者虽然双髋部和椎体骨折危险性降低了1/3,结肠癌的发生率降低了37%,但是乳腺癌的发生率却增加了26%,而且冠心病、脑卒中和肺栓塞危险均有增加,总体上弊大于利,因而研究提前终止。一项统计表明,我国60-69岁老年妇女骨质疏松发生率高达50%-70%,病情严重的还容易发生骨折。不少人也曾接受过雌激素替代治疗,但有人害怕得乳腺癌和子宫内膜癌,不愿坚持治疗。

三 选择性雌激素受体拮抗剂治疗绝经后骨质疏松症

SERMs能选择性地作用于不同组织的雌激素受体,但兼有雌激素受体激动剂和拮抗剂的作用,在不同的靶组织分别产生类雌激素或抗雌激素作用,你知道其中的奥秘吗?能不能找到一种药物,既能有雌激素一样的治疗效果,又可以免除其风险呢?七十年代发现的植物类雌激素和八十年代中期合成的选择性雌激素受体拮抗剂(selective estrogen receptor modulator, SERMs)以新的面貌进入防治骨质疏松的行列。SERMs能选择性地作用于不同组织的雌激素受体,但兼有雌激素受体激动剂和拮抗剂的作用,在不同的靶组织分别产生类雌激素或抗雌激素作用,这种作用取决于其作用的靶组织,并与体内雌激素水平有关。由于不同SERMs结构上的特点,对各种受体的亲和力可有所差异,从而在组织中发挥不同的生物效应。现试用于防治绝经后骨质疏松症的选择性雌激素受体调节剂有:三苯氧胺(tamoxifen,他莫昔芬,TAM),雷洛昔芬(raloxifene,RLX)等。他莫昔芬主要

用于乳腺癌的辅助治疗，治疗骨质疏松症时，其雌激素活性可保存骨质，降低总胆固醇浓度，缺点是因刺激子宫内膜而使绝经后妇女子宫内膜癌发生率增加，故限制了其长期使用。雷洛昔芬是新近研制成功的第二代SERMs，有其独特的选择性，有可能克服第一代SERMs的缺点，成为有发展前途的抗骨质疏松症药物。国外大规模多中心雷洛昔芬多重预后评价临床研究显示，虽然股骨颈和椎体骨密度提高仅2.1%-2.7%，但腰椎骨折的危险性降低了30%-50%，然而非椎体骨折的危险性没有明显降低。与HRT相比，雷洛昔芬不增加子宫内膜的厚度，不引起阴道出血，可显著降低浸润性乳腺癌的危险性（72%），且对血脂代谢有良好的作用，可降低低密度胆固醇（LDL-C）和甘油三酯（TG），但又不引起C反应蛋白的升高。常见的不良反应是引起面部潮红、潮热和腿部痉挛痛，也可能导致深部静脉血栓，但一般不严重，很少导致停药，罕见的严重不良反应是深静脉血栓栓塞。SERMs的药物开发刚起步。目前一种对骨组织及心血管有益而不刺激子宫内膜及乳腺，且不增加潮热症状的新型SERMs正在研制之中，其解除了绝经后骨质疏松症妇女其他健康忧虑。骨质疏松症是一种由于骨强度降低而使骨折风险升高的全身性骨骼疾病。大量研究表明，亚洲是骨质疏松症的高发地区，其中更年期后（即绝经后）妇女更是所有骨质疏松症患者中的高危人群。据估计，亚洲50岁以上的妇女中患有骨质疏松症的约20%，有骨量减少现象的约52%。在中国，50岁以上的妇女患骨质疏松症及骨量减少的约占55%，妇女由骨质疏松性骨折所致的死亡率则超过了乳腺癌，宫颈癌和子宫体癌的总和。最新的美国权威的WHI（Women Health Initiative）研究结果

表明，HRT疗法不仅会增加乳腺癌风险，而且还增加心血管事件的发生，换言之，长期激素替代疗法弊大于利。目前，国内外许多专家已不推荐过多使用激素替代疗法用于预防和治疗骨质疏松症。也有一些专家认为，更年期综合征、心血管疾病和老年性痴呆等的危险因素，每一个都比HRT致病的风险高的多，不必谈HRT色变，HRT对于减轻绝经后症状的益处大于应用后带来的危险，仍然是防治绝经后骨质疏松症的首选方案。所以女性患者应用雌激素预防骨质疏松症时，应向医生咨询，权衡HRT的益处，及其评估应用后对心脏、中风、血液粘度、乳腺癌和结肠癌的风险。当雌激素应用后，妇女应该坚持有规律的乳腺癌照相和乳房自我检查。近年来抗骨质疏松治疗药物的研究，已由当初的骨密度提高发展到如今的抗骨折率和降低再骨折的发生率，其部位包括脊柱、髋部和四肢。各种药物有其不同的临床疗效，对不同部位的骨骼亦有不同的作用。循证医学的荟萃分析显示，通常能降低脊柱椎体骨折发生率50%的药物，对椎体外骨折发生率的减少可达25%；降低脊柱椎体骨折发生率的能力 $\leq 20\%$ 的药物一般对降低髋部骨折发生率无效；在骨质疏松治疗时，富含松质骨（小梁骨）的脊柱椎体较为敏感，故绝大多数药物对脊柱椎体骨折都有较好的疗效，而减少脊柱椎体以外部位的骨折率则需要药物考试，大收集整理有更强的作用。研究表明，骨质疏松的病变以松质骨受累为主，但皮质骨的病变在骨质疏松治疗时不应被忽视。骨质疏松骨折的发生不仅仅受到松质骨的影响，皮质骨才是骨折最终是否发生的决定者，尤其是椎体以外的部位。较好的骨质疏松治疗药物对骨骼的皮质骨也有一定作用，其主要是通过降低皮质骨内膜面

的骨转换，增强皮质骨的厚度，而有效地降低不同部位的骨折发生率。

四 总结

对绝经后骨质疏松症发生机理的研究显示，HRT、选择性雌激素受体调节剂、双磷酸盐和降钙素等四类骨吸收抑制剂对预防和（或）治疗绝经后骨质疏松症有效。大量的临床和实验研究已证明，雌激素缺乏是绝经后妇女骨质疏松症的首要病因，绝经后补充雌激素可以预防或减少骨量丢失，并能纠正与雌激素不足有关的其他健康问题，如更年期综合征等。雌激素仍然是绝经后妇女激素补充治疗的首选药物。虽然动物实验及临床观察已经证明，SERMs类药物有可能在防治骨质疏松及心血管疾病方面代替雌激素，但目前的临床研究还不充分和完善，在药物剂量、用药方案及人群选择方面都值得进一步探讨。国内对HRT的治疗研究也明显滞后于国外，由于服药的长期性加之出现的副作用日渐见诸于报道，国内学者对于HRT的治疗应用一直持审慎的态度。

"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com