

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.045

老年人骨质疏松症的药物治疗进展*

郭冰凌 综述,李法琦[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院老年病科 400016)

关键词:老年人;骨质疏松症;药物治疗

中图分类号:R592

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)33-4542-03

骨质疏松症(osteoporosis, OP)主要分为原发性和继发性两类。原发性 OP 主要有绝经后 OP、老年性 OP、特发性 OP,其中特发性 OP 较罕见。中国女性的绝经年龄一般在 50~55 岁,而绝经后 OP 多发生在绝经后 5~10 年。故原发性 OP 常见于 60 岁以上的人群,符合老年人群的范畴。继发性 OP 多继发于甲旁亢、糖尿病、类风湿、慢性阻塞性肺疾病等。

OP 药物治疗大致分为基础措施和治疗措施两个方面。美国国家骨质疏松基金会指南推荐原发性 OP 的治疗人群包括:髌部及椎体骨折、骨密度下降(T 值小于或等于 -2.5 SD)、绝经后妇女、50 岁以上骨量减少的男性(10 年髌部骨折发生率大于或等于 3%,骨质疏松引起其他重要部位骨折的发生率大于或等于 20%)。最近的 1 项调查显示,骨折患者中只有 5.7% 的女性和 0.4% 的男性接受了双能 X 线的检查,而接受药物治疗的比例仅为 12.2% 和 7.3%^[1]。

戒烟、限酒、定期负重质量训练、防跌倒等预防措施都在最新的指南中得到推荐^[2-4]。OP 的药物治疗方案中,钙剂和维生素 D 的充分补充是基础治疗措施,强化治疗措施包括抑制骨吸收的药物和促进骨形成的药物应用两大类。

1 基础治疗方案

1.1 钙剂 成人推荐每日补充元素钙 1 000~1 200 mg,目的是为延迟钙的丢失速度,而非阻止丢失^[5]。补钙的最佳时间应在晚餐后和入睡前之间。高血钙水平可能引起心血管事件,各项研究结论之间仍存在矛盾^[5-6]。

1.2 维生素 D 及其衍生物 维生素 D 作用机制为提高肠道对钙离子的吸收。男性髌部骨折风险与血清中 25 羟维生素 D₃[25-(OH)-D₃]的水平下降有关,尤其是低于 25 ng/mL 时,可显著增加男性髌部骨折风险。维生素 D 缺乏可能出现散在的疼痛和肌无力,常被误诊为抑郁症。指南推荐,对于 50~70 岁和 70 岁以上人群而言,维生素 D 的基本摄入量分别为 600 IU/d 和 800 IU/d^[7]。Gallagher 等^[8]进行了随机对照试验,发现每日 800 IU 甚至更高的摄入,治疗 6 个月后,可以将 97.5% 的绝经后妇女的血清 25-(OH)-D₃ 的水平提高至 50 nmol/L 以上,提示每日 800 IU 的摄入量对于大多数的患者是有效的。与此类似的是,荷兰 1 项对新近骨折患者的调查中显示,患者的基础血清 25-(OH)-D₃ 水平在 50 nmol/L 以下,经过补充治疗后,80% 的患者血清 25-(OH)-D₃ 水平能够达到甚至超过 50 nmol/L 水平。因此,每日 800 IU 维生素 D 的摄入量对于大多数患者已经足够。当然,需要定期对血液中 25 (OH)D₃ 的含量进行监测^[9]。在一项荟萃分析中显示,每天 800 IU 维生素 D 的摄入量可以降低 30% 的髌骨骨折风险和

14% 的非椎体骨折风险^[10]。尽管在试验中,补充维生素 D 有效,但在预防骨折方面的使用人群却远远低于理想目标:在发生骨折和有骨折史的患者中,仅仅 20% 接受补充了维生素 D^[11]。但需要注意,过多摄入维生素 D,血药浓度大于 500 nmol/L 时易出现中毒,表现为恶心、厌食、倦怠等,严重时甚至引起肾功能衰竭。老年人每天维生素 D 的摄入量不超过 1 500~2 000 IU^[12]。

2 抑制骨吸收的药物

2.1 双膦酸盐制剂 双膦酸盐,老年人群中双膦酸盐最为常用,能显著降低椎体骨、非椎体骨和髌部骨折的风险,机制为产生有毒的腺苷类似物三磷酸,加速破骨细胞死亡,从而改变活化的骨基质。也有学者认为,双膦酸盐还能激活表达 Hsp90,促进成骨细胞分化和增殖^[13]。近 10 年来,双膦酸盐的两类不良反应引起关注,即下颌骨坏死和非典型股骨骨折^[14]。这两种不良反应都可能与长期使用双膦酸盐引起骨代谢状态低下有关。预防骨折时,长期使用低剂量的双膦酸盐剂量,骨折风险会呈两倍或更高,但发生率低(<0.01%),因此指南建议定期进行评估^[15]。阿仑膦酸钠(如福善美)是第一个获得推荐的双膦酸盐,但老年患者消化系统退化、基础疾病多、记忆力差等因素,易引起腹痛、食管炎等,导致使其依从性差,限制了临床有效率及临床应用。唑来膦酸注射液(密固达)预防骨折能力最强,依从性好、安全有效。笔者对重庆医科大学附属第一医院使用阿仑膦酸钠(福善美)和唑来膦酸注射液(密固达)治疗的 116 例 60 岁以上人群原发性骨质疏松症患者进行回顾性调查,结果证实唑来膦酸注射液(密固达)较阿仑膦酸钠(福善美)更有优势,(1)降低骨折发生率更明显($P < 0.01$), (2)显著提高骨密度水平($P < 0.01$), (3)疼痛症状缓解更明显($P < 0.01$)。此外,两者的不良反应多为上感样症状,差异无统计学意义($P > 0.05$),无 1 例患者出现肾功能衰竭、心律失常、下颌骨坏死或不典型股骨骨折。

2.2 降钙素 降钙素可特异性抑制破骨细胞的活性,抑制骨吸收。同时,降钙素还能通过中枢特异性受体的作用,降低神经细胞中钙离子的浓度,可降低前列腺素的合成、增加内啡肽的释放,通过抑制疼痛因子和增加镇痛因子双重作用缓解骨质疏松症的疼痛症状,指南不推荐降钙素与双膦酸盐同时使用,仅适合短期止痛。其不良反应包括消化道不适和对药物的过敏,较少见。目前常用的药物主要为鲑鱼降钙素(如密盖息,50 U/支)和鳗鱼降钙素(如依降钙素,10 U/支),根据症状每日或隔日皮下注射,治疗时间为 3 周左右。在 1 项关于两种药物的对比研究^[16]中显示,鳗鱼降钙素缓解疼痛的效果更佳,差异有

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2031]544 号)。 作者简介:郭冰凌(1987-),在读硕士,主要从事老年医学方面研究。 △ 通讯作者, Tel:13452991280; E-mail:faqili_2006@yahoo.com。

统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 狄诺塞麦 狄诺塞麦是一种具有高度特异性的单克隆抗体,最新的适应证为绝经后骨质疏松症。通过与人类受体激活核因子 κ B 配体(receptor activator of the nuclear factor κ B ligand, RANKL)特异性结合,阻断其与 RANK 受体结合通路,从而抑制破骨细胞的活性,抑制骨吸收,增加骨密度,对于预防腰椎骨、非腰椎骨和髌骨骨折都有作用。不良反应的发生率并没有随着时间增加而上升。在 1 项对比试验^[17]中,皮下注射狄诺塞麦(每 6 周注射 60 mg)比较口服伊班膦酸钠(每月服用 150 mg),狄诺塞麦更显著提高骨密度水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。狄诺塞麦的不良反应包括湿疹和蜂窝织炎,因 RANKL 作用于免疫细胞,故使用狄诺塞麦前应慎重评估感染的风险。伴有低钙血症的老年患者禁用狄诺塞麦。

2.4 DKK1(Dickkopf-1)的靶向治疗 DKK1 是一种与胚胎发生相关含有 2 个富半胱氨酸的糖蛋白,可通过抑制 Wnt 信号转导通路,抑制成骨细胞的活性,同时激活破骨细胞,调节 RANKL 的表达。Fulciniti 等^[18]在对于 DKK1 的中和抗体 BHQ880 的研究中发现,这种抗体可以通过上调 β 联蛋白的水平,从而抑制骨髓基质细胞中核因子的表达,达到增加骨小梁数目,提高血钙水平。

3 促进骨形成的药物

3.1 甲状旁腺素 目前,惟一获得循证医学证据且获得批准使用的 PTH 药物是特立帕肽(teriparatide),这是一种合成的多肽激素,为人甲状旁腺素的 1-34 氨基酸片段。主要通过促进成骨细胞的分化和抑制成骨细胞的凋亡而直接刺激骨形成,提高骨转化和重吸收。日本的 1 项随机双盲试验中,予以特立帕肽 20 μ g/d 皮下注射,经 2 年治疗后,治疗组腰椎骨密度较安慰剂组增加 10% 以上^[19]。甲状旁腺素与双膦酸盐的联合使用与甲状旁腺素单独使用相比,似乎并没有显著提高骨密度,而且使用甲状旁腺素时骨转化更活跃,这可能提示甲状旁腺素更有优势。但指南并不推荐甲状旁腺素和骨吸收抑制剂同时使用。甲状旁腺素的不良反应少见,包括头痛、恶心、血钙轻度增加。

3.2 雌激素受体激动剂/抑制剂 惟一批准用于防治骨质疏松症的雌激素受体调节剂是雷洛昔芬 raloxifene)。1 项大型的随机试验表明,使用雷洛昔芬治疗使既往无椎体骨折史的女性 OP 患者的椎体骨折风险降低了 55%,有骨折史的椎体骨折风险率减少了 30%。此外,雷洛昔芬还能降低乳腺癌的发生。本实验中,雷洛昔芬组较安慰剂组,浸润性乳腺癌的发生率降低了 66%^[20]。目前尚无证据表明雷洛昔芬能降低非椎体部位的骨折率。药物不良反应包括血管收缩和静脉血栓栓塞。

3.3 组织蛋白酶 K 抑制剂 组织蛋白酶 K 是一种蛋白酶,含有在破骨细胞中表达活性高的胶原酶,这种胶原酶可以降解胶原蛋白 I 和 II^[21]。代表药物有奥丹卡替(odanacatib),这是一种选择性组织蛋白酶抑制剂,目前两期临床的数据提示有效,三期临床的研究正在进行。在 1 项随机对照研究中,有 339 例患者口服奥丹卡替每周 50 mg,腰椎和髌部的骨密度增加了 5.5% 和 3.2%,而安慰剂组仅为 0.2% 和 0.9%^[22]。这种对骨密度的提高差异有统计学意义($P < 0.05$),甚至比口服双膦酸盐更显著,但对于降低骨折风险的作用尚不明确。

4 双重作用的药物

雷尼酸锶兼有抑制骨吸收和促进骨形成双重作用。其主要作用机制是刺激骨内膜的形成和增加骨小梁。后者的活动不受甲状旁腺素、维生素 D 的水平影响。雷尼酸锶还能抑制

体外破骨细胞的分化和活性,诱导其凋亡,可刺激成骨细胞 DNA 复制和骨胶原蛋白的合成。在 1 项雷尼酸锶的全球随机双盲研究中,原发性 OP 患者接受雷尼酸锶(2 g/d)治疗 2 年后,腰椎、股骨颈和髌部的骨密度升高较安慰剂明显($P < 0.05$),且无性别差异^[23]。

雷尼酸锶可能增加心血管疾病的罹患风险。近期,欧洲药品局声称,不推荐以下患者使用雷尼酸锶:有缺血性冠心病病史(包括心绞痛或心肌梗死者)、外周动脉闭塞性疾病(如下肢大血管闭塞)、脑血管疾病(包括影响脑血流灌注的疾病)以及未得到理想控制的高血压患者。

5 总结及展望

对于老年人群 OP 的治疗方案,主要目标在于降低患者骨折的风险,因而抑制骨吸收的药物是目前的主流。首先要保证钙剂和维生素 D 的充分摄入。接下来是首选双膦酸盐制剂,要注意口服的双膦酸盐制剂可能造成上消化道的不良反应,所有的双膦酸盐制剂和狄诺塞麦可能会引起罕见的下颌骨坏死和非典型股骨骨折。特立帕肽对骨形成的促进作用大于对骨吸收的抑制,并且在其他抑制骨吸收药物治疗失败或不耐受时,仍有疗效。对于骨痛症状明显的老年患者,要优先选用降钙素。雌激素受体调节剂因血栓形成等不良反应,使用上受到了一定的限制。另有一些处于试验尚未用于人体的药物,从机制上打破常规,随着研究地深入有望作用于临床。

参考文献:

- [1] Leslie WD, LaBine L, Klassen P et al. Closing the gap in postfracture care at the population level: a randomized controlled trial[J]. CMAJ, 2012, 184(3): 290-296.
- [2] Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(3): 304-313.
- [3] Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men; an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): 1802-1822.
- [4] Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management at glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Osteoporosis Int, 2012, 23(9): 2257-2276.
- [5] Bauer DC. Clinical practice. calcium supplements and fracture prevention[J]. New Engl J Med, 2013, 369(16): 1537-1543.
- [6] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events; meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 341: c3691.
- [7] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency; an endocrine society clinical practice[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [8] Gallagher JC, Sai A, Templin T, et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial[J]. Ann Int Med, 2012, 156(6): 425-437.
- [9] Shab-Bidar S, Bours SP, Geusens PP, et al. Suboptimal effect of different vitamin D3 supplementations and doses adapted to baseline serum 25(OH)D on achieved 25

- (OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5):597-604.
- [10] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EL, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(1):40-49.
- [11] Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(11):2765-2773.
- [12] Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status; a critical analysis on the basis of evidence based medicine [J]. *J Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): E1283-1304.
- [13] Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):1871-1880.
- [14] Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7):2272-2282.
- [15] Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe [J]. *Arch Ost Int*, 2013, 8(1/2):144.
- [16] 杨玉龙. 鲑鱼降钙素和依降钙素缓解骨质疏松疼痛的临床对比研究[J]. *当代医学*, 2013, 19(34):78-79.
- [17] Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(6):1291-1299.
- [18] Fulciniti M, Tassone P, Hideshima T, et al. Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma [J]. *Blood*, 2009, 114(2):371-379.
- [19] Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, et al. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 μg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(2):199-205.
- [20] Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 79(3):193-200.
- [21] Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, et al. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10(1):73-79.
- [22] Bone HG, Mc Clung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density [J]. *JBMR*, 2010, 25(5):937-947.
- [23] Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2):592-601.

(收稿日期:2014-07-11 修回日期:2014-08-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.046

封管液在静脉置管中的临床应用进展*

阴唯唯¹综述,张静^{1△},蒋玉敏¹,侯传俊²审校

(1. 蚌埠医学院护理学系,安徽蚌埠 233030;2. 蚌埠医学院第一附属医院血液科,安徽蚌埠 233000)

关键词:肝素;静脉置管;封管液;生理盐水

中图分类号:R473.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)33-4544-03

对于年老体弱、病情危重、需长期静脉输液、化疗等患者,临床上常应用中心静脉置管(central venous catheter, CVC)、外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)、静脉留置针等各种静脉置管方式,保证液体、药物、营养物质的输入,以期达到治愈疾病挽救患者生命的目的。但是经静脉置入的导管易发生感染、血栓等严重并发症而致其无法继续使用,而封管液的选择和正确使用是延长导管使用寿命的必要条件。因此,对于封管液的研究成为当前输液治疗学的重要课题。

1 静脉置管后封管液的种类

静脉置管后根据封管作用机制不同,封管液可以分为:维持导管通畅的溶液、抗凝溶液、防止感染的溶液、溶解血栓的溶液及其他液体等。

2 封管液的临床应用及趋势

根据患者的病情不同、静脉置管的方式不同、静脉置管留置时间的不同,选用的封管液亦有区别。

2.1 维持导管通畅的溶液 生理盐水作为封管液时不受病种限制,尤其适用于有出血倾向、凝血机制障碍和肝肾功能不全等不宜应用肝素的患者。生理盐水,即现在临床广泛应用的预冲液,是临床上常用的渗透压与人体血浆渗透压相等的 0.9% 氯化钠溶液,具有维持细胞内外渗透压,补充血容量及维持电解质平衡等作用,可防止血液凝固^[1]。2007 年英国血液学委员会指南指出,肝素已不是静脉置管后惟一的封管液,也可在临床上应用生理盐水进行封管。Aarntsi 等^[2]对过去 5 年静脉置管的新生儿患者进行回顾性分析,试验组用 0.7 mL 生理盐

* 基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2014A165);蚌埠市重点医药卫生科技指导性项目(ZD0405)。 作者简介:阴唯唯(1989—),硕士,主要从事临床护理工作。 △ 通讯作者, Tel:(0552)3175211; E-mail:mini0217@126.com。