

反应仅发生于诱导的 MHC - II 的表达,对于持续表达 MHC - II 的细胞以及 MHC - I 的表达却无影响^[17]。由于抑制 MHC - II 的表达及继发的 T 淋巴细胞的活化,他汀类有望成为一种新的免疫调节剂。现已认为,AS 过程中的炎症是对人体有害的过度的炎症反应。他汀类这种另人颇感意外的作用有助于解释其多种心血管保护作用,也有望增加其新的治疗用途。

他汀类在临床治疗所获得的益处远远超出其调脂作用。研究证实他汀类具有独立于调血脂以外的多种作用,包括调节内皮功能、增加斑块稳定性、抑制炎症、减少血栓形成。已有的或新型他汀类药物所具有的血管保护作用及临床益处还需要进一步研究,尤其是一些大规模随机化的临床研究。

参考文献:

- [1] Wassmann S, Laufs U, Baumer IT, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species [J]. *Hypertension*, 2001, 37:1450.
- [2] Sciala R, Gooszen ME, Jones SP, *et al.* Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2001, 103:2598.
- [3] Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, *et al.* Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154:87.
- [4] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT *et al.* Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59:646.
- [5] Llevadot J, Murasawa S, Kurerishi Y, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Clin Invest*, 2001, 108:399.
- [6] Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, *et al.* In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21:1327.
- [7] Solovey A, Kollander R, Shet A, *et al.* Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 840.
- [8] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkman V, *et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site [J]. *Nat Med*, 2001, 7:687.
- [9] Musial J, Undas A, Gajewski P, *et al.* Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia [J]. *Int J Cardiol*, 2001, 77:247.
- [10] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, *et al.* Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein [J]. *Circulation*, 1999, 100:230.
- [11] Ridker PM, Miles JS, Downs JR, *et al.* Lovastatin 20-40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS [J]. *Circulation*, 2000, 102:11833.
- [12] Albert MA, Danielson E, Rifai N, *et al.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels; the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomised trial and cohort study [J]. *J Am Med Assoc*, 2001, 286:64.
- [13] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, *et al.* Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization [J]. *Circulation*, 2001, 103:926.
- [14] Degraeve F, Bolla M, Blaie S, *et al.* Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells: Involvement of geranylgeranylated proteins [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 46849.
- [15] Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2000, 20:556.
- [16] Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, *et al.* The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling [J]. *Curr Med Res Opin*, 2001, 6:269.
- [17] Mach F. Statins as immunomodulators [J]. *Transplant Immunology*, 2002, 9:197.

收稿日期:2005-11-21

戒毒药物研究进展

高源¹, 梁爽², 陈海生^{2*}, 王厚鹏² (1. 中国人民解放军第159医院药械科, 河南驻马店 463008; 2. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:综述国内外戒毒药物的研究进展,介绍了在研药物的研究现状。**方法:**结合文献和资料,简述了

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 20272081)。

作者简介:高源(1953-),男,汉族,学士,副主任药师。

通讯作者:陈海生, Tel: (0396)2957528. Tel: (021)25074439 (with Fax); E-mail: haisheng@hotmail.com.

阿片受体激动剂、非阿片类受体激动剂以及阿片受体拮抗剂的研究进展,并对热点在研药物进行了介绍。**结果和结论:**具有明确戒毒活性的天然药物的活性部位、特

别是活性单体化合物,是目前国内外戒毒药物研究的重点。

关键词 戒毒药物;药物成瘾性;伊波加因;东莨菪碱

中图分类号:R971

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)06-0324-05

毒品已成为许多国家仅次于心脑血管疾病和恶性肿瘤的第三大死因。根据世界卫生组织最新统计,全世界吸毒成瘾者超过1.9亿人,每年大约有10万人死于吸毒过量,1000万人因吸毒而丧失劳动能力。毒品问题已成为全球性的社会问题。《2003年中国禁毒年度报告》中指出,2003年全国登记在册吸毒人员超过105万人,毒品已成为艾滋病在我国的主要传染源^[1]。我国政府已采取严厉措施,对毒品施行“禁种、禁制和禁售”,并对吸毒患者予以积极治疗。

阿片类药物(morphine, heroin)成瘾是使机体对药物产生身体依赖性和精神依赖性。依赖性形成的机制相当复杂,一般认为与阿片受体、神经递质、神经肽、细胞内信号转导、离子通道、神经核与神经回路、学习记忆和奖赏机制等有关^[2-6]。目前国内外的戒毒方法主要是用阿片类激动剂拮抗剂为主的“替代疗法”,我国还加扶正固本和补益中药。虽能有效控制身体依赖性(脱毒),部分控制稽延性症状,但对主要与复吸有关的精神依赖性(心理渴求)缺乏有效药物。纳洛酮对复吸仅起辅助治疗作用,其疗效与能否坚持服药有关。由于海洛因强大的精神依赖性,95%以上的吸毒成瘾患者脱毒后又复吸,因此,仅有“脱毒”作用的药物不能彻底戒除海洛因成瘾患者的毒瘾,唯有加大力度研制出高效新型的戒毒药物,才能从根本上解决毒品这一世界性的问题。国内外中西医工作者经过多年的努力,在西医、中医、中西医结合戒毒方面,取得了一定成就。笔者现将所辑资料,综述如下。

1 西药治疗

前临床用于药物成瘾性治疗的西药按作用机制主要有3类:阿片受体激动剂、非阿片类受体激动剂以及阿片受体拮抗剂。

1.1 阿片受体激动剂 阿片受体激动剂的使用在临床上称为替代递减法。作用原理是在阿片受体水平替代突然中断的外源性阿片样化合物(EOC),这样可使内源性阿片样多肽(EOP)的形成和释放逐渐恢复。由于本类药物是在同一受体部位的取代,因此控制症状彻底,无明显不良反应。这类药物包括美沙酮、丁丙诺啡(阿片受体部分激动剂)、曲马多。实际上是用一种成瘾性药物替代另一种成瘾性药物,原则是足量替代后,次日即逐日递减,“先快后

慢,只减不加”。但长期应用可形成躯体、心理依赖及耐受性,停用时出现戒断症状——器质性心境综合症,如烦躁不安、焦虑失眠等。阿片受体激动剂的首选药物是美沙酮。美沙酮^[7]为吗啡的人工合成品。属于受体激动剂,是目前首选的戒毒药物。具有口服方便、副作用小,治疗量与中毒量相距较大的优点。口服后能在24~36h中有效地控制戒断症状。美沙酮虽能有效地控制戒断症状,但它属于毒品的替代品,易使患者对美沙酮产生依赖,造成滥用,复吸率高,可达95%以上。故对戒断症状消失后的患者,应注意抗复发的治疗。1993年我国卫生部颁布《阿片类成瘾常用戒毒疗法的指导原则》,美沙酮成为首选阿片类毒品戒毒药物。2003年3月,我国卫生部、公安部、国家食品药品监督管理局联合制订出《海洛因成瘾者社区药物维持治疗试点工作暂行方案》,同样选用美沙酮口服液作为治疗药物。

1.2 非阿片类受体激动剂 阿片受体激动剂急性脱毒效果虽好,但本身仍可成瘾,故人们积极寻找非阿片类戒毒药物。非阿片类受体激动剂按作用位点可分为 α_2 受体激动剂(可乐定、洛非西丁等)、DA₂受体激动剂(氯丙嗪、舒必利等)以及M受体(东莨菪碱等)等。目前非阿片类受体激动剂在临床上仅起辅助治疗作用,多为缓解各种症状的对症处理。该类药物临床上应用最多的为可乐定。可乐定^[8]为中枢作用 α 肾上腺受体激动剂,该药原用于治疗高血压,后经研究发现吸毒成瘾在戒断期间脑内蓝斑核的活性增高,可乐定通过刺激阿片抑制受体,能降低蓝斑核的活性而用于临床戒毒。可乐定用来戒毒的最主要的副作用是体位性低血压或卧位低血压。因此可乐定应在医师的指导下进行,最好是住院戒毒。

1.3 阿片受体拮抗剂 阿片受体拮抗剂的代表药物为纳洛酮及纳曲酮,该类物质与阿片受体亲和力很强,远大于吗啡和脑啡肽,能竞争性阻断并取代阿片样物质与受体结合,清除阿片类药物中毒征象,临床上多用于抢救吗啡、哌替啶、海洛因等引起的呼吸抑制,它对此类呼吸抑制具有特异性拮抗作用,以及用于阿片类药物依赖的诊断(纳洛酮催瘾试验)。但近年来研究发现,阿片受体拮抗剂对预防阿片类依赖者脱毒后的复吸具有肯定的辅助治疗作用^[10]。患者脱毒完成后给予纳曲酮维持治疗,可以起到了在阿片受体与毒品之间的屏障作用,既能够预防患

者对海洛因产生欣快感,避免正性强化作用,又可以防止患者对海洛因再次产生身体依赖性,避免负性强化作用。但是阿片类拮抗剂的去毒和诱导戒毒作用,是源于人为的阻断了阿片受体,使成瘾者不可避免的出现不同程度的戒断症状,不易被成瘾者接受。这在很大程度上限制了该类药物的应用。

2 中药治疗

阿片受体激动剂、非阿片类受体激动剂以及阿片受体拮抗剂均存在较多的副作用,因此迄今为止仍然没有一个药物被 FDA 正式批准用于可卡因、阿片以及其他精神麻醉类药物成瘾的治疗。而大量研究证明,中医药戒毒具有明显的优势,既能较好地控制戒断症状的出现^[11],又能控制稽延性戒断症状^[12]。有较好的研发前景。中医药学在长期的戒毒实践中,逐渐形成了一套源于中医辨证论治理论,同时又以扶正祛邪为主要特色的治疗原则。治疗方法多种多样,以“正虚邪实”和“数瘾并发”为其总特征辨证戒毒原则、阿片递减原则和戒断后调理原则等。辨证戒毒反映了中医戒毒最核心的理论基础,遵循的总原则是扶正祛邪,扶正即益气养血,滋阴助阳,补益脏腑;祛邪即祛除烟毒,调畅气血。阿片递减指在戒方中加入阿片或其同类物(阿片灰、清烟膏等),每剂递减阿片用量,直至减完。近年来中药戒毒的研究和应用受到人们的重视,希望能以中医药的多靶点整体调节作用解决复吸问题。

2.1 方剂用药 唐英等^[13]通过广泛的查阅资料,对历代的戒毒方药进行了分析统计,总结出我国方剂戒毒用药具有较强的规律性,可分为:解毒攻邪药(松叶、蒲公英、甘草、金银花等),扶正补虚药(人参、党参、黄芪、冬虫夏草、肉苁蓉等),对症治疗药(安神的有半夏、酸枣仁、龙骨、远志等,止痉的有天麻、全蝎、白芍等),这些常用药物经过长期的戒毒临床检验证实具有较好的疗效,完全可以作为现代中药戒毒组方的实践基础。

2.2 临床中药戒毒制剂 近年来我国医药工作者不断研制开发出多种中药戒毒制剂,在药理及临床研究方面均取得一定进展。救迷断瘾丸^[14]是一种非阿片类的纯中药戒毒制剂。功能滋阴壮阳,扶正固本。具有方法独特,疗程较短,疗效显著,无成瘾性的特点。瘾消舒合剂^[15]由天麻、白芍、炮附子、川芎、生甘草组成。曲巧敏等用该合剂治疗 47 例,经 40d 观察,全部达到止瘾目的。并经 6 个月随访,复吸者 3 例,复吸率仅 19.7%。延阳戒毒丸^[16]由延胡索、洋金花、仙灵牌等组成。张振等用该丸治疗 109 例,其结果全部符合基本治愈标准。说明纯中药剂

戒毒,具有独特的优势。

中药制剂在近年来戒毒研究方面,有了一定的进展。但由于其成分过于复杂、质控标准不完善,特别是基础药量研究不够充分等原因,极大地限制了中药戒毒的发展空间。因此近年来国内外把研究重点放在具有明确戒毒活性的天然药物上面,对其活性部位、特别是活性单体化合物作为重点开发药物,取得了较大的研究进展。

3 在研药物

3.1 伊波加因(ibogaine, IBG)和 18-甲氧基狗牙花碱(18-methoxycoronaridine, 18-MC) 从产于非洲夹竹桃科植物依波加(*Tabernanthe iboga*)中分离得到的吲哚类生物碱 ibogaine,在小鼠上被证实具有非常高的唤醒活性。Deecker 等对 ibogaine 和 harmaline 类似物作用机制的初步研究发现 ibogaine 的戒断活性可能与 K-受体有关,而其副作用 震颤则可能与其对钠离子通道的影响有关^[17]。Glick 提出,iboga 类生物碱能降低吗啡和可卡因依赖大鼠对药物的依赖,单次给药效果可长达几天甚至 2~3 周,并初步研究其作用机制可能与多巴胺的释放有关^[18]。Bowen 等对 ibogaine 及其类似物在体内与 δ_2 受体的亲和力作了研究,并提出 ibogaine 类生物碱的作用可能与 δ_2 受体有关^[19]。1993 年迈阿密大学的 Mash 教授获得 FDA 新药临床研究许可。此后,欧洲已较为普遍地用 IBG 治疗阿片依赖,同时在荷兰和巴拿马开展了戒毒的临床研究,1995 年美国 FDA 药物滥用协会批准 IBG 可在有限的范围内治疗可卡因成瘾。但由于 IBG 本身存在的使用危险性,神经毒性以及致幻等副作用,以及经济、法律及社会等因素,此后十几年,IBG 一直未能被批准作为戒毒治疗的新药。到目前为止,IBG 的研究依然处在临床研究阶段。

鉴于 IBG 的结构特点及戒毒活性,同时由于 IBG 有致幻作用、神经毒性以及震颤等副作用,Glick 等对无震颤反应的与 IBG 结构类似的吲哚类生物碱 voacangine, voacristine, coronaridine 等^[20]进行了戒毒活性研究,发现 coronaridine 对小鼠有一定的抗成瘾活性^[18]。在此基础上对 coronaridine 的结构改造后发现 18-methoxycoronaridine(18-MC)具有比 IBG 更强的戒毒活性,且无 IBG 的不良反^[21]。此后 Glick 等对 18-MC 进行了一系列的深入研究,包括药理学,毒理学,作用机制,结构修饰与改造等研究,表明 18-MC 具备巨大的新药开发潜力。目前 FDA 已经批准迈阿密大学的 Mash 教授主持进行 18-MC 的毒理学研究,鉴于 IBG 可能存在临床使用

的危险性,18-MC有望成为吗啡类生物碱中与IBG结构类似的药物依赖性治疗新药。

3.2 莨菪类药物 20世纪80年代以来,杨国栋在莨菪类药物的研究中取得一系列成果^[22-24]。他认为吸毒患者有类似M受体兴奋的症状和微循环障碍,莨菪碱可对抗吗啡所致呼吸抑制。经反复实践形成了以东莨菪碱为主药的“杨氏1+1戒毒法”。临床结果表明,东莨菪碱组在疗程开始后72h,控制戒断症状的效果优于可乐定组,在疗程后5d期间控制戒断症状的效果优于美沙酮组。进一步的药理实验研究证实,莨菪类药除具有抗胆碱作用和改善微循环外,还可以通过改变大鼠下丘脑-垂体轴 β -内啡肽和催产素的含量,从而减轻对吗啡的依赖和耐受具有减轻和消除吗啡成瘾和戒断症状,减轻或逆转吗啡耐受。东莨菪碱还具有刺激吗啡代谢和促进吗啡皮下吸收入血,从而加速吗啡排泄的作用。因此,作为一种新型戒毒药物,莨菪碱有着见效快、疗程短、无痛苦、疗效好等优点,并且本身无成瘾性,值得进一步深入地研究。

综上所述,西药、中药、中西结合只是目前戒毒的有效药物,但仍无特效药物,国际上把挖掘开发纯天然,无毒副作用,效果显著的药物,作为开发重点。挖掘中医药戒毒宝库,研制开发安全有效、适合我国国情的戒毒中药,已成为越来越多的戒毒工作者的共同目标。故研制开发一种安全有效、稳定可靠、无痛苦、无毒副作用的戒毒新药,具有重大意义和广阔前景。又由于吸毒与个人、家庭、社会等诸多因素有关,给戒毒治疗带来了不少困难。因此,戒毒问题不仅仅是医疗工作的问题,而且是整个社会、公民的切身问题,需要社会的支持,特别是政府有关部门对贩毒、吸毒加大综合治理,净化社会环境;吸毒者家庭成员和医务工作者也应加强对吸毒者的说服教育,进行心理治疗,使戒毒后患者摆脱心理依赖,康复步入社会,彻底摆脱毒品。

参考文献:

- [1] 姜佐宁. 药物成瘾的临床与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,1996,7~19.
- [2] Nagel J, Hauber W. Reverse microdialysis of a dopamine D₂ receptor antagonist alters extracellular adenosine levels in the rat nucleus accumbens[J]. *Neurochem Int*,2004,44(8): 609.
- [3] Parkinson JA, Dalley JW, Cardinal RN, *et al*. Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 137(1-2): 149.
- [4] Chiara GD. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 137(1-2): 75.
- [5] Huda A, Fan M, Darragh PD. Molecular and Neuroanatomical Properties of the Endogenous Opioid System: Implications for Treatment of Opiate Addiction [J]. *Semi neurosci*,1997, 9: 70.
- [6] Nestler EJ. Undersiege; the brain on opiates [J]. *Neuron*, 1996, 16: 897.
- [7] Ferrari A, Coccia CR, Bertolini A, *et al*. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 50(6):551.
- [8] 姜佐宁,王 建,郑福山,等. 海洛因成瘾的快速脱瘾治疗[J]. *中华神经精神科杂志*,1998,3:11.
- [9] Gallimberti L, Forza G, Graighero R. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) enhances clomidine effects in opiate detoxification: An open clinical trial [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2002(12), Supplement 3, 386.
- [10] Bridge TP, Fudala PJ, Herbert S, *et al*. Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence [J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2), Supplement 1, S79.
- [11] 卢惠勤,兰树敏,王 耕,等. 清君饮戒毒效应的实验研究[J]. *中国药物滥用防治杂志*,1998,6:12.
- [12] 刘梦光,肖 丹,张玉萍,等. 早安口服液对海洛因成瘾者血管活性肽、P物质、生长抑素的影响[J]. *中国药物滥用防治杂志*,2000, 6, 39.
- [13] 唐 英. 中药戒毒初探[J]. *实用中医药杂志*,2004,20(5): 268.
- [14] 梁资富,吕燕萍,刘玉玲,等. 迷断瘾丸对吗啡依赖动物的治疗作用[J]. *中药新药与临床药理*,1995,6(2):30.
- [15] 曲巧敏,李 争,屈 冰,等. 瘾消舒合剂戒断阿片成瘾的临床观察[J]. *河南中医*,1996,16(2):39.
- [16] 张振文,邓厚文,张迪然. 延阳戒毒丸治疗海洛因依赖109例研究报告[J]. *贵阳中医学院学报*,1995,17(1):27.
- [17] Deecher DC, Teitler M, Soderlund DM. *et al*. Mechanisms of action of ibogaine and barmacine congeners based on redioligand blinding studies[J]. *Brain Res*,1992, 571(2): 242.
- [18] Glick SD, Kuehne ME, Raucci Y, *et al*. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum [J]. *Brain Res*,1994, 657(1-2): 14.
- [19] Bowen WD, Vilner BJ, Williams W, *et al*. Ibogaine and its congeners are 2 receptor-selective ligands with moderate affinity [J]. *Eur J Pharmacol*,1995, 279(1): R1.
- [20] Singbartl G, Zetler G, Schlosser L. Structure-activity relationships of intracerebrally injected tremorigenic alkaloids [J]. *Neuropharmacology*, 1973, 12(3): 239.
- [21] Bandarage UK, Kuehne ME, Glick SD. Total syntheses of albi-floranine and its anti-addictive congeners, including 18-methoxy-coronaridine [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(31): 9405.
- [22] 杨国栋,顾 钧. 东莨菪碱对吗啡成瘾大鼠下丘脑、垂体及血 β 内啡肽和催产素含量的影响[J]. *中华医学杂志*,1995, 75(1): 8.
- [23] 杨国栋,徐 坤. 东莨菪碱对海洛因依赖者脱瘾治疗的临床观察[J]. *中华医学杂志*,1996, 76(2),141.

[24] 杨国栋,周文华. 东莨菪碱伍用纳曲酮和纳洛酮快速脱毒治疗海洛因依赖者临床分析[J]. 中华医学杂志, 1999, 79

(9), 679.

收稿日期:2006-01-26

治疗骨质疏松症药物及其不良反应

潘理平,曾 茜(海军总医院药剂科,北京 100037)

摘要 介绍三年来治疗骨质疏松症药物的研究进展情况,以及药物应用过程中出现的显著的不良反应,为临床治疗提供帮助。

关键词 骨质疏松症;药物应用;不良反应

中图分类号:R681.4;R969.3

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)06-0328-03

骨质疏松症(osteoporosis)是一种进行性、全身性的代谢性骨骼疾病。随着人口的老齡化,骨质疏松症的发病率明显增加,中国50岁以上人群的发病率约为20%~40%。总人数约5 000万人,所以骨质疏松症已成为现代人类的一大社会问题,严重影响着患者的生活质量。因此,研究出安全有效的治疗骨质疏松症药物,有很重要的现实意义。

根据骨质疏松症的发病机制,防治骨质疏松症的药物可分为抗分解代谢药物、合成代谢药物^[1]。

1 抗分解代谢类药物

1.1 雌激素替代疗法(ERT) 雌激素缺乏引起骨丢失是绝经后产生骨质疏松症的主要原因,绝经后骨质疏松症主要治疗手段是雌激素替代疗法。它有很多优点,对缓解骨质疏松症所造成的疼痛,改善更年期症状均有肯定效果,是别的疗法所不能取代的,故雌激素为治疗骨质疏松的第一线药物。目前常用的有雌二醇(edradiol)、雌三醇(estriol)、尼尔雌醇(nilestriol)等^[2]。不良反应有乳腺癌及子宫内膜癌发病率增加^[2]。

哌嗪雌酚酮是新合成的雌激素,能有效预防老年大鼠骨质减少,对子宫无明显副作用,有望成为防止老年骨质疏松的新药^[3]。

1.2 选择性雌激素受体调节剂 他莫昔芬(tamoxifene)为第1代选择性雌激素受体调节剂,雷洛昔芬(raloxifene)为第2代选择性雌激素受体调节剂。雷洛昔芬在不同的靶组织分别表现类雄激素样作用或拮抗雌激素作用。大量临床研究证实其可降低骨转换,增加骨密度,降低骨折危险性,有类雌激素的防治骨质疏松作用,同时发现与第1代他莫昔芬不同的是雷洛昔芬不诱导子宫内膜增生,尚可降低乳腺

癌的发生^[4]。

盐酸雷诺昔芬片由美国礼来公司开发,1998年1月美国上市。用于预防治疗绝经后骨质疏松症,能显著降低椎体骨折发生率。每日口服1片,不受时间和进食限制^[5]。发现雷洛昔芬可能有增加深静脉血栓的危险,因此不能用于静脉血栓病人。另外它可能增加潮热的发生,因此也不能用于更年期综合症^[6]。

1.3 双膦酸盐 双膦酸盐在骨中与羟基磷灰石有很高的亲和力,能进入骨基质羟基磷灰石晶体中。半衰期长,小剂量时抑制破骨细胞的活动而抑制骨吸收。双膦酸盐是目前用于防治骨代谢疾病中常见的药物,其作用机制有以下4点:①直接改变骨细胞的形态学,从而抑制骨功能;②与骨质理化结合,直接干扰骨细胞;③直接促使成骨细胞的细胞因子产生;④诱导破骨细胞凋亡^[7]。有许多双膦酸盐化合物在考察治疗骨质疏松,目前研究较多的是阿仑膦酸盐(alendronate)、依替膦酸盐(etidronate)、利塞膦酸盐(risedronate)、伊拜膦酸盐。

阿仑膦酸盐为主导药物,由美国FDA批准上市的进口片剂,每周口服一次,35mg。国产片剂固邦,每日10mg。

利塞膦酸盐(risedronate),由美国FDA批准上市的进口片剂每周口服一次,35mg。

伊拜膦酸钠是第3代双膦酸盐类药物,由罗氏、葛兰素史克联合开发。是唯一既可静脉注射又可口服的双膦酸盐类药物,给药间隔长,有每月一次或每季一次剂型^[8,9]。

唑来膦酸(zoledronic acid)第3代双磷酸类药物,诺华公司生产,可抑制破骨细胞,调节骨吸收,降低血清钙水平,不仅用于恶性高钙血症的治疗,并有望成为治疗骨质疏松症的新一类高效药物^[10]。

帕米膦酸钠(pamidronate)可降低骨转换,抑制