

抗骨质疏松药物不同给药途径研究进展

蔡林秀¹ 解强¹ 张曦² 高俊^{2,3} 孔泳⁴

【摘要】 随着老龄化社会的来临,骨质疏松症已经成为了世界范围内的主要健康问题之一。目前,临床上抗骨质疏松药物诸如双膦酸盐类、激素类、以及较新的骨细胞活性调节剂等,主要通过口服、静脉或皮下给药,这些传统方法都存在患者依从性差或生物利用度低的缺陷。为了更高效的治疗骨质疏松症及防范相关骨折风险,研究者们近年来在抗骨质疏松症的给药途径领域取得许多突破,利用纳米载体、骨靶向性基团修饰药物、被动和主动触发的储库系统都可以通过控制药物释放的速率、时间和作用部位提高治疗剂疗效、安全性及患者依从性。本文就抗骨质疏松症治疗的给药途径及新兴给药方法进行综述。

【关键词】 骨质疏松症; 给药途径; 药物递送; 受控释放; 骨靶向

Development of the drug delivery approaches for osteoporosis Cai Linxiu¹, Xie Qiang¹, Zhang Xi², Gao Jun^{2,3}, Kong Yong⁴. ¹Changzhou Chinese Traditional Medicine Hospital Affiliated to Chinese Traditional Medicine University of Nanjing, Changzhou 213003, China; ²Department of Orthopedics, Changzhou Hospital of Chinese medicine, Changzhou 213003, China; ³Bone-targeting drug delivery system laboratory, Changzhou Hospital of Chinese medicine, Changzhou 213003, China; ⁴School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China

Corresponding author: Gao Jun, Email: gaojungk@126.com

【Abstract】 Osteoporosis have become the major public health problems worldwide in our aging society. Currently, Most of the clinically used antiresorptive and anabolic agents such bisphosphonates, aestrogen, along with newer modulators and antibodies, are primarily administered orally, intravenously, or subcutaneously. Traditional methods have defects of poor patient compliance or low bioavailability. In recent years, breakthroughs in the field of drug delivery have been made to treat osteoporosis and associated fracture risk more efficiently. The use of nano carriers, bone targeted group modified drugs, passively and active actively triggered release system can improve the efficacy and safety of therapeutic agents by controlling the rate, time and place of drug release. This paper reviews routes of administration for treatment of osteoporosis with emphasis on emerging drug delivery routes.

【Key words】 Osteoporosis; Routes of administration; Drug delivery; Controlled release; Bone-targeting

骨质疏松症是以全身骨量减少、骨组织显微结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。但由于骨组织硬度大、血流量低、渗透性差等生理生化特点,常规给药途径很难顺利到达骨基质,因此为了能在骨组织中达到有效药物治疗浓度,临床上常常增大用药剂量,这样不仅降低了药物治疗指数,而且增加了对其它器官和组织的毒副作用的风险。此外,目前治疗骨质疏松症的

常用药物给药方式一般为口服制剂和注射针剂,往往需要每日或每周全身给药,但存在患者依从性差及药物吸收效率不可控性等缺陷,这些缺陷可能会显著降低药物的生物利用度,从而对治疗效果产生负面影响。因此,针对骨质疏松症给药途径的研究具有非常重要的意义。目前,治疗骨质疏松症的给药途径所涉及的技术多种多样,本文旨在对当前及近阶段此领域的研究进行综述。

一、当前给药途径

(一)口服给药

当前治疗骨质疏松症的药物给药途径在设计上相对简单,并以口服方式为主(表1)^[1]。双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)首次合成于19世纪,并于1968年引入临床,现已成为治疗骨质疏松症的一线处方药^[2]。口服双膦酸盐目前多为片剂形式通过胃肠吸收达到全身给药,给药频率为每日到每周

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2022.01.009

基金项目:江苏省社会发展重点研发项目(BE2019653);常州市卫生健康委科技项目资助(QN201721)

作者单位:213003 南京中医药大学附属常州市中医医院¹;213003 常州市中医医院骨科²;骨靶向释药系统实验室³;213164 常州大学石油化工学院⁴

通信作者:高俊,Email: gaojungk@126.com

表1 当前治疗骨质疏松症常用药物及给药方法^[1]

药物种类	示例	递送方式	给药频率	用药剂量		
双膦酸盐类	阿仑膦酸钠	口服	每日	10 mg		
			每周	70 mg		
	伊班膦酸钠	口服	每月	150 mg		
			静脉输液	每季度	3 mg	
	利塞膦酸钠	口服	每日	5 mg		
			每周	35 mg		
唑来膦酸	静脉输液	每月	150 mg			
		每年	5 mg			
激素类	雌激素	口服	每日	0.5 mg		
			经膜透皮	每周	25~100 μg	
	降钙素	皮下或肌肉注射	每日	50~200 IU		
			隔日	100~400 IU		
选择性雌激素受体调节剂	甲状旁腺素	皮下注射	每日	20 μg		
			巴多昔芬	口服	每日	0.45~20 mg
抗体介导抗骨吸收剂	雷洛昔芬	口服	每日	60 mg		
			地诺单抗	皮下注射	每半年	60 mg
基础补充剂	钙剂	口服	每日	1 000~1 300 mg		
			维生素D	口服	每日	200~800 IU
			钙三醇	口服	每日	0.25 μg
其他	雷奈酸锶	口服水溶液	每日	2 g		

(阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐)及每月(利塞膦酸盐、伊班膦酸盐)给药。双膦酸盐类药物的口服生物利用度不到2%^[3]。选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERMs)能够选择性兴奋或拮抗 α 和 β 雌激素受体, SERMs被作为雌激素的替代品用于骨质疏松症的治疗,其代表药物雷洛昔芬(raloxifene)和巴多昔芬(bazedoxifene)目前也以口服片剂形式给药, SERMs口服生物利用度与双膦酸盐类药物相似为2~6%^[4]。雷奈酸锶(strontium ranelate, SrR)是一种源自锶的生物活性剂,该药通过抑制核因子- κ B受体激活剂配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)活性和上调骨保护素(osteoprotegerin, OPG),

同时激活钙感受受体来发挥抗骨吸收和促成骨作用,其给药方式为粉末小袋水溶的形式每日口服给药^[4]。雷奈酸锶口服生物利用度为27%,明显高于双膦酸盐类药物和SERMs^[5]。用于骨质疏松症基础治疗的非处方药如钙剂、维生素D主要以口服片剂和胶囊的形式给药。

(二)静脉输注

双膦酸盐类药物的口服生物利用度不到2%,且口服方式存在胃肠道反应,患者不能规律服药等依从性差的缺陷。口服生物利用度较低的双膦酸盐如唑来膦酸、伊班膦酸可分别通过每年、每季度静脉输液给药,静脉给药所需剂量比口服治疗所需剂量大大减少,且用药频率明显较低^[1]。尽管患

者在初次使用唑来膦酸后存在发热、肌肉疼痛的副反应,但机体免疫T细胞对反复刺激的记忆效应使唑来膦酸的作用靶点因法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)合成酶抑制引发的药物毒副反应大大减少,次年再给药时发热、肌肉疼痛等反应不明显,进一步改善了患者的依从性和长期疗效^[6]。

(三)皮下注射

地诺单抗(denosumab)是一种人源性的单克隆抗体,对RANKL有高度亲和力及特异性,通过阻断RANKL与RANK的结合,从而抑制破骨细胞的形成,是抗体介导抗骨吸收剂(antibody-mediated anti-resorptive therapy, AMART)治疗骨质疏松症的药物。甲状旁腺激素(PTH)是体内钙稳态的重要调节因子,在骨代谢中起重要作用。特立帕肽(Teriparatide)是全长甲状旁腺素N末端第1~34个氨基酸片段,这种重组形式是迄今唯一被美国FDA批准用于治疗骨质疏松症的促骨形成药物。地诺单抗和特立帕肽这两种最常用的生物衍生性骨质疏松治疗药物仅用于皮下注射^[7]。地诺单抗每半年给药一次,剂量为60 mg。特立帕肽每日给药一次,剂量为20 μg。

(四)透皮给药

雌激素口服给药经胃肠道和肝脏代谢,使此类药物的生物利用度降低,且长期应用存在不良反应,阻碍了其使用的广泛性。然而,雌激素作为类固醇激素具有较高的细胞渗透

性,其透皮给药生物利用度约为口服给药生物利用度的20倍^[8]。雌二醇(estradiol, E2)可通过局部涂膜透皮给药。Yu等^[9]报道了最近在美国被批准用于预防绝经后骨质疏松症的一种雌二醇透皮给药系统,其安全性研究表明,与口服雌激素相比,经皮雌二醇可明显降低心血管疾病风险。

(五)黏膜给药

鼻腔黏膜给药为患者提供了舒适性和依从性,避免药物首过效应和胃肠道分解,被广泛用于高分子药物的无创递送。降钙素是一种多肽激素,通过与降钙素受体结合,使破骨细胞活性降低,同时能介导止痛作用。鲑鱼降钙素(salmon calcitonin, sCT)目前已上用于骨质疏松症的治疗,并已被证明比人降钙素更有效。鲑鱼降钙素鼻喷剂通过鼻腔黏膜

给药,具有用药方便、吸收完全、定量准确、吸收快等优势,易于被患者接受,并可以减少注射用药给患者带来的顺应性低、容易发生过敏反应等缺点。

二、新兴给药途径

全身给药治疗骨质疏松症常常存在靶向组织中药物利用度低、其它器官或组织的毒副作用等局限。为了克服这些局限性以及增强现有药物的治疗功效,一些新兴的药物递送方式已在临床前和临床中进行了较深入研究^[1]。

(一)骨靶向药物递送系统

药物递送系统(drug delivery system, DDS)是指药物与载药材料一起形成的粒径为1~1 000 nm的纳米级递药系统。非特异性药物递送系统主要有物理化学靶向递药系统和被动靶向递药系统。物理化学靶向递药系统主要是利用病变组织的微环境触发给药,触发开关主要有pH敏感性靶向、热敏感性靶向、磁性靶向等。而被动靶向递药系统则是利用载体包裹药物制成脂质体、纳米粒、纳米囊球、微粒等,其在体内可以通过生理过程在骨中富集而发挥作用。本课题组前期在构建稳定、有效的药物递送系统及其触发给药机制方面进行了深入研究^[10, 11-12]。笔者认为纳米级的药物递送系统在药物缓释、提高难溶性药物溶解度、提高药物的生物利用度、降低药物的毒副作用等方面表现出特殊优势,纳米级药物递送系统的骨靶向修饰有重要的临床应用前景,值得研究者的广泛关注。

1. 双膦酸盐: 药物载体可以通过骨靶向基团进行功能化,构建成具有骨靶向性的药物递送系统。双膦酸盐是常见的骨靶向基团之一。双膦酸盐分子中含有两个紧密相连的磷酸根基团(P-C-P),这两个磷酸酯基团中的去质子化羟基与羟基磷灰石[Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, HA]上的二价钙离子(Ca²⁺)螯合形成双齿结构,从而可与HA牢固结合,因此双膦酸盐具有较强的趋骨性^[13]。不同种类的双膦酸盐的趋骨性区别主要与其侧链质子的电荷数有关。Nancollas等^[14-15]对临床上常用的6种双膦酸盐的趋骨性排名如下: 氯膦酸盐<依替膦酸盐<利塞膦酸盐<伊班膦酸盐<阿仑膦酸盐<唑来膦酸盐。有研究证明,添加单磷酸酯基团可以显著改善苯并咪唑、水杨酸和喹诺酮化合物的HA结合亲和力^[13]。Wang等^[16]以双膦酸盐链接硼酸盐脂构建的DDS能够特异性靶向骨表面,且

双膦酸盐的P-C-P结构与骨结合更稳定,其在骨组织中的停留时间延长,可长达多年。Bulman等^[17]以双膦酸盐作为骨靶向基团,以甾体雌激素类化合物作为模型药物,通过脂键进行化学嫁接,合成了具有骨靶向能力的载体雌激素化合物,此类化合物能使雌激素类药物直达病变部位,降低非靶向组织的毒副作用,可用于治疗骨量丢失或骨吸收异常所致骨质疏松、恶性高钙血症等骨组织疾病。与非靶向性药物相比,双膦酸盐作为骨靶向基团修饰抗骨质疏松药的化合物解决了原药选择性差、副作用大的缺点。Bhandari等^[18]以双磷酸类化合物作为骨靶向基团,以合成sCT作为模型药物,合成了具有骨靶向能力的鲑鱼降钙素化合物(双膦酸盐-sCT),结果表明双膦酸盐-sCT比未经双磷酸修饰的sCT具有更强的趋骨性和特异性,并且sCT与双膦酸盐结合后仍具有较强的生物活性。Hirabayashi等^[19]用氨基双膦酸修饰雌二醇所得的化合物给卵巢切除的骨质疏松大鼠每周一次静脉注射,大鼠的骨密度有所增加,而子宫的重量未见增加;药代动力学研究表明,该化合物能显著增加雌二醇在骨中的浓度。

2. 四环素: 四环素是一种在20世纪40年代被发现的对革兰氏阳性与革兰氏阴性细菌具有广谱抗菌活性的化合物,由于其长期、大量使用,耐药菌株日渐增多,其抗生素作用已逐渐被其他药物取代,但在其非抗感染临床应用的深入研究发现,四环素对骨组织,尤其是新生骨具有特异性选择。它能沉积于骨组织中,对非骨组织特异性低,从而提高药物在骨组织的局部浓度,增强药物作用,减少其它器官或组织的不良反应。四环素分子结构式中的位置1、2处β二酮,4、6处的烯醇及5处甲酰胺基团可以与HA上Ca²⁺螯合^[20]。除了四环素和HA之间的螯合作用外,其它因素也有助于它们的结合,如四环素分子的羟基与HA之间的范德华力和氢键也被认为提供了额外的相互作用。有研究^[21]将聚乙二醇(PEG)作为中间嫁接桥,四环素作为骨靶向基团,转化生长因子(TGF)作为模型药物,合成了骨靶向释放的TGF-α-PEG-Tc。研究结果表明:该化合物在体外实验中优先积聚于骨,表现出了良好的骨亲和能力,在活体实验中能有效提高骨质疏松大鼠的骨密度和骨机械强度。

3. 骨靶向肽: 多肽具有空间结构简单、分子量小、特异性高、渗透力强、且不易被酶类识别和降解、免疫原性低等特点。Yamashita等^[22]将聚酰胺型胺(PAMAM)主链与多种羧酸[天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)琥珀酸(Suc)、乌头酸(Aco)]共轭以获得四种不同类型的羧酸改性PAMAM,再以聚乙二醇共价的方式结合到PAMAM上,获得PEG化的羧酸修饰的PAMAM,小鼠体内分布实验结果显示:经静脉注射未经肽修饰PAMAM在小鼠骨骼中的累积量为11.3%,经静脉注射的PEG(5)-Asp-PAMAM、PEG(5)-Glu-PAMAM、PEG(5)-Suc-PAMAM及PEG(5)-Aco-PAMAM在骨骼中的累积量分别约为46.0%、15.6%、22.6%和24.5%。笔者认为,PEG(5)-Asp-PAMAM在研究中显示了最优的骨靶向效果,以其作为靶向基团修饰抗骨质疏松治疗药物运用于临床,能够使给药更具高效性,从而提高疗效。

(二) 储库系统

1952年第一种药物缓释制剂问世,开启了药物控制释放领域进展。第一代药物递送系统(1950-1980年)主要致力于开发口服和经皮缓释系统,处理的是物理、化学方面的技术问题。第二代药物递送系统(1980年-2010年)集中于零级释放系统、长期储存制剂及基于纳米技术的给药系统的开发,此期重在克服在生物屏障的技术问题^[23]。而新兴的第三代药物递送系统(从2010年开始)则需要克服物理化学和生物屏障两方面的障碍来达到使药物在特定靶点部位的分布的目的。储库系统属于第二代药物递送系统,通过主动或被动方式从一个或多个长效储库给药装置中缓释药物,在设计的时间范围内保持有效的体内药物浓度以达到治疗效果,每次给药后可连续释放药物一周到数年。可注射和可植入式的储库系统因能够最大程度地提高患者用药依从性成为药物递送系统的理想模式。可生物降解、可注射的储库制剂可在目标部位达到长期药物控释的效果,不仅提高了药物的生物利用度,而且避免了药物对其它器官或组织的毒副作用,注射式的储库系统在许多药物产品研发上取得成功。Posadowska等^[8]为克服阿仑膦酸盐低生物利用度特点开发了一种基于水凝胶基质(GG)的载阿仑膦酸盐纳米粒子(GG-NPs-Aln),以骨内注射途径给药,药物释放试验表明,GG-NPs-Aln体系中的包封药物释放速率低,释放时间稳定。该作者认为可注射性、小剂量阿仑膦酸盐的GG-NPs-Aln系统有望用于骨质疏松症的局部治疗。Nafee等^[24]开发了一种基于壳聚糖/ β -甘油磷酸酯(CS/ β GP)水凝胶的阿仑膦酸盐热凝胶系统,以微创注射形式给药,CS/ β GP水凝胶可根据初始阿仑膦酸盐负载量,确保在45-65天内阿仑膦酸盐的控释。Bae等^[25]制备了阿仑膦酸钠的可注射储库系统ALD-HA-RG504H-MC70,以肌肉注射途径给药,与对照组相比,ALD-HA-RG504H-MC70(0.9mg阿仑膦酸钠/kg/4周)治疗组去卵巢大鼠胫骨骨密度和骨小梁面积分别增加112%和482%,骨小梁微结构和骨强度明显改善;骨转换的主要生物标志物显示,ALD-HA-RG504H-MC70有效地抑制了骨质疏松的进展,促进了新骨的形成。

手术置入式的给药储库系统在治疗骨质疏松症中也具有前景,如通过手术方式置入载有药物的聚合物或陶瓷支架将药物递送到目标部位。部分陶瓷材料可在无需修饰的情况下作为生物活性分子的储库,如硅(Si)、镁(Mg)和锶(Sr)基陶瓷可释放具有促进成骨和抑制骨吸收功能的金属离子。Lin等^[26]研制了多孔锶硅酸钙(SrCS)陶瓷支架,体外实验结果表明,SrCS释放的锶和硅离子可提高去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞(rBMSCs)的细胞活力、碱性磷酸酶(ALP)活性、成骨细胞相关基因mRNA表达水平和血管内皮生长因子(VEGF)表达;体内置入SrCS后能显著促进骨再生和血管生成。

(三) 主动触发给药系统

主动触发的给药方式具备信号特异性和敏感性、在人体内快速反应动力学等特性,属于第三代药物递送系统,是

药物递送的新兴研究热点。Muller等^[27]开发了一种可通过温度升高触发药物释放的载药聚电解质复合物纳米粒(PEC-NP),可以延迟和持续的方式释放如双膦酸盐等抗骨质疏松药物。Wang等^[28]报道了一种射频触发的可置入药物递送装置,其原理是将药物贮存在隔离的储器中,通过金属线圈的频率共振加热溶解脂质膜而触发药物释放。该装置可通过利用所配备的不同金属线圈实现无创、可控的药物高浓度递送。此外,该系统一旦触发即可进行生物降解,从而无需进行手术回收。Razavi等^[29]开发了一种基于微芯片的药物递送装置的临床试验,该装置使用金属膜将药物密封在多个不同的贮存器中,通过热电触发方式消融金属密封实现药物可控释放,这种设计放弃使用类脂膜,以确保贮存器不受环境因素的影响。试验显示这种微芯片设计利用无线系统可控的方式触发PTH(1-34)的释放,释药时间长达20天^[29]。此外,在此系统基础上另加控制电子设备,使得该装置能够以预定程序间隔时间自动触发药物释放^[29]。笔者认为该给药

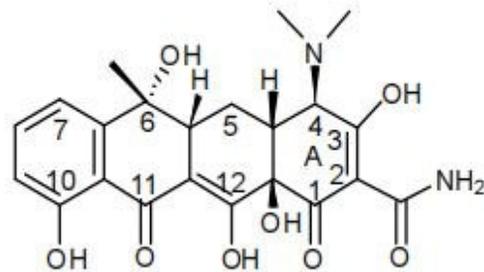


图1 四环素分子结构式

方式为精准控释给药及药物高浓度、局部化递送提供了可能性,但该给药方法目前大多只限于临床前研究阶段,要将其应用到抗骨质疏松的临床治疗中去还需要科研工作者的继续努力。

参 考 文 献

- 1 Asafo-Adjei T, Chen AJ, Najjarzadeh A, et al. Advances in controlled drug delivery for treatment of osteoporosis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(5): 226-238.
- 2 Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments [J]. *J Intern Med*, 2019, 285(4): 381-394.
- 3 Tan J, Fu X, Sun CG, et al. A single CT-guided percutaneous intraosseous injection of thermosensitive simvastatin/poloxamer 407 hydrogel enhances vertebral bone formation in ovariectomized minipigs [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2): 757-767.
- 4 Ramachandran C, Fleisher D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 42(3): 197-223.
- 5 Lee CH, Kim H, Harburg DV, et al. Biological lipid membranes for on-demand, wireless drug delivery from thin, bioresorbable electronic implants [J]. *NPG Asia Mater*, 2015, 7(11): e227.
- 6 Wang H, Hu ZH, Chen L, et al. [Influence of history of oral bisphosphonates on the incidence rate of fever after intravenous injection of

- zoledronic acid in patients with osteoporosis] [J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2016, 48(1): 680-682.
- 7 Jia Z, Zhang YJ, Chen YH, et al. Simvastatin prodrug micelles target fracture and improve healing [J]. J Control Release, 2015, 200: 23-34.
- 8 Posadowska U, Parizek M, Filova E, et al. Injectable nanoparticle-loaded hydrogel system for local delivery of Sodium alendronate [J]. Int J Pharm, 2015, 485(1/2): 31-40.
- 9 Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, et al. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(4): 733-740.e11.
- 10 Yun Y, Wu H, Gao J, et al. Facile synthesis of Ca(2+)-crosslinked Sodium alginate/graphene oxide hybrids as electro- and pH-responsive drug carrier [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 108: 110380.
- 11 Zhang KP, Ding CQ, Liu XL, et al. A redox and pH dual-triggered drug delivery platform based on chitosan grafted tubular mesoporous silica [J]. Ceram Int, 2019, 45(17): 22603-22609.
- 12 Ding C, Wu H, Yin ZZ, et al. Disulfide-cleavage- and pH-triggered drug delivery based on a vesicle structured amphiphilic self-assembly [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 107: 110366.
- 13 Smith JR, Lamprou DA. Polymer coatings for biomedical applications: a review [J]. Transactions of the IMF, 2014, 92(1): 9-19.
- 14 Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite [J]. Bone, 2006, 38(5): 617-627.
- 15 Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9): 1032-1045.
- 16 Wang H, Xiao L, Tao J, et al. Synthesis of a bone-targeted bortezomib with in vivo anti-myeloma effects in mice [J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 154-164.
- 17 Bulman PC, Jonathan PM, Mansfield I, et al. Synthesis of bone-targeted oestrogenic compounds for the inhibition of bone resorption [J]. Tetrahedron, 2001, 57(9): 1837-1847.
- 18 Bhandari KH, Newa M, Uludag H, et al. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of a bone targeting delivery system for salmon calcitonin [J]. Int J Pharm, 2010, 394(1/2): 26-34.
- 19 Hirabayashi H, Takahashi T, Fujisaki J, et al. Bone-specific delivery and sustained release of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, via bisphosphonic prodrug based on the Osteotropic Drug Delivery System (ODDS) [J]. J Control Release, 2001, 70(1/2): 183-191.
- 20 Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2001, 65(2): 232-260; second page, table of contents.
- 21 Luginbuehl V, Meinel L, Merkle HP, et al. Localized delivery of growth factors for bone repair [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(2): 197-208.
- 22 Yamashita S, Katsumi H, Hibino N, et al. Development of PEGylated carboxylic acid-modified polyamidoamine dendrimers as bone-targeting carriers for the treatment of bone diseases [J]. J Control Release, 2017, 262(262): 10-17.
- 23 Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled drug delivery: historical perspective for the next Generation [J]. J Control Release, 2015, 219: 2-7.
- 24 Nafee N, Zewail M, Boraie N. Alendronate-loaded, biodegradable smart hydrogel: a promising injectable depot formulation for osteoporosis [J]. J Drug Target, 2018, 26(7): 563-575.
- 25 Bae J, Park JW. Preparation of an injectable depot system for long-term delivery of alendronate and evaluation of its anti-osteoporotic effect in an ovariectomized rat model [J]. Int J Pharm, 2015, 480(1/2): 37-47.
- 26 Lin K, Xia L, Li H, et al. Enhanced osteoporotic bone regeneration by strontium-substituted calcium silicate bioactive ceramics [J]. Biomaterials, 2013, 34(38): 10028-10042.
- 27 Muller M, Vehlow D, Torger B, et al. Adhesive drug delivery systems based on polyelectrolyte complex nanoparticles (PEC NP) for bone healing [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(13): 1341-1348.
- 28 Wang D, Miller S C, Kopečková P, et al. Bone-targeting macromolecular therapeutics [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2005, 57(7): 1049-1076.
- 29 Razavi M, Fathi M, Savabi O, et al. In vivo biocompatibility of Mg implants surface modified by nanostructured merwinite/PEO [J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26(5): 184.

(收稿日期:2020-06-24)

(本文编辑:吕红芝)

蔡林秀,解强,张曦,等. 抗骨质疏松药物不同给药途径研究进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2022, 8(1): 60-64.