不同剂量阿托伐他汀对高胆固醇血症伴骨质疏松患者骨代谢的影响

付中翀 （解放军第 359 医院骨科，江苏 镇江 212001）

［摘 要］ **目的** 研究不同剂量阿托伐他汀对高胆固醇血症伴骨质疏松患者骨密度及骨代谢的影响。**方法** 将 252 例高胆固醇血症伴骨质疏松患者分为 3 组，分别予小剂量阿托伐他汀（A 组，$n=84$）、小剂量阿托伐他汀加依折麦布（B 组，$n=84$）和中剂量阿托伐他汀（C 组，$n=84$）治疗，并在治疗前及治疗后分别检测血胆固醇、骨合成代谢指标骨钙素（BGP）、骨吸收代谢指标尿脱氧吡啶啉和尿肌酐比值（DPD/Cr）和骨密度（BMD）。**结果** 失访 7 例，245 例患者纳入统计，平均治疗周期（5.38 ± 0.79）个月。C 组治疗后总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白（LDL-C）明显降低，同时 BGP 增高、DPD/Cr 降低，BMD 增高。A 组治疗后 TC、LDL-C 降低，BGP 增高，但 DPD/Cr 和 BMD 较治疗前无明显改变。B 组治疗后 TC、LDL-C 和 BGP 水平与中剂量他汀组无统计学差异，但与后者相比，前者 DPD/Cr 明显增高，而 BMD 明显降低。**结论** 较大剂量阿托伐他汀具有促进骨合成、抑制骨吸收和增加 BMD 的作用，原因可能与他汀剂量相关，而与胆固醇降低程度无关。

［关键词］ 阿托伐他汀；骨代谢；骨密度；高胆固醇血症

［中图分类号］ R681 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1672-5042（2014）03-0289-03

Effects of different doses of atorvastatin on osteoclastic anabolism in osteoporosis patients with hypercholesterolemia

FU Zhong-chong （Department of Orthopaedics, The 359th Hospital of PLA, Zhenjiang Jiangshu 212001, China）

Abstract: Objective To study the effects of different doses of atorvastatin on osteoclastic anabolism in osteoporosis patients with hypercholesterolemia. **Methods** Two hundred and fifty-two patients were recruited and divided into low dose of atorvastatin group (group A), low dose of atorvastatin adding ezetimibe group (group B), and moderate dose of atorvastatin group (group C). Before and after treated with medicine, the patients were measured in cholesterin, bone synthesis marker BGP, bone absorption marker DPD/Cr, and bone mineral density (BMD). **Results** Two hundred and forty-five patients were included in the statistics, and the average treatment period was (5.38 ± 0.79) months. The level of TC and LDL-C was decreased after treatment with moderate dose of statin. At the same time, the level of BGP and BMD was increased, and that of DPD/Cr was decreased. The level of TC and LDL-C was decreased, and that of BGP was increased after treatment

doi: 10.11659/jjssx.1672-5042.201403027

［收稿日期］ 2014-03-15 ［修回日期］ 2014-03-26

[3] Barnett AG, Page K, Campbell M, et al. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: a case-control study[J]. BMJ Open, 2013, 3(10): e003587.

[4] Hugonnet S, Villaveces A, Pittet D. Nurse staffing level and nosocomial infections: empirical evaluation of the case-crossover and case-time-control designs[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(11): 1321 – 1327.

[5] Edmond MB, Wenzel RP. Targeted decolonization to prevent ICU infections[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1471.

[6] Krause R, Hönigl M, Zollner-Schwetz I. Targeted decolonization to prevent ICU infections[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1469 – 1470.

[7] 王跃群，叶古祥，施咪娜，等. ICU 医院感染状况的调查及预防对策[J]. 解放军护理杂志, 2009, 26(7A): 25 – 27, 33.

[8] Malani PN. Preventing infections in the ICU: one size does not fit all[J]. JAMA, 2013, 310(15): 1567 – 1568.

[9] Frerichs I, Pulletz S, Elke G, et al. Patient examinations using electrical impedance tomography-sources of interference in the intensive care unit[J]. Physiol Meas, 2011, 32(12): L1 – L10.

[10] 肖永红，王 进，朱 燕，等. Mohnarin 2008 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2377 – 2383.

[11] 惠 娜，罗 冰，姚少维，等. 58 例内镜逆行胰胆管造影术患者医院感染特点及护理[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(5): 554 – 555.

[12] 向 钱，魏道琼，周忠华，等. 2011 年四川省 248 所医院医院感染横断面调查[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(3): 186 – 189.

[13] 李 辉，孙晓辉，欧柳红. 综合 ICU 多重耐药菌感染的监测及综合干预研究[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(3): 196 – 198.

[14] 陈 英. ICU 医院感染原因分析及护理干预疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(10): 90 – 91.

[15] 戴伟群. ICU 病房感染的危险因素分析及护理对策[J]. 中国当代医药, 2011, 18(19): 111 – 112.

[16] 胡银燕. 重症监护病房医院感染目标性监测探讨[J]. 中国现代医药杂志, 2013, 15(6): 32 – 35.

[17] 张 琳. ICU 呼吸机相关性肺炎的调查与护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(11): 1860 – 1861.

（编辑：左艳芳）

with low dose of statin, while DPD/Cr and BMD had no obvious change compared with those before treatment. Compared with that of group C, the level of TC, LDL-C and BGP in group B showed no significant difference, but the level of DPD/Cr was higher and that of BMD was lower. **Conclusion** Moderate dose of atorvastatin have positive effect to increase BMD though increasing bone synthesis and decreasing the bone absorption. This effect may be associated with the dose of statin, but the level of cholesterin.

Keywords: atorvastatin; bone metabolism; bone mineral density; hypercholesterolemia

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是骨强度下降导致骨折危险性升高的一种骨骼疾病。目前全球 OP 患者已经超过 2 亿人,我国随着人口向老龄化发展,OP 发病率更是呈上升趋势。他汀类药物是目前临床治疗高胆固醇血症的首选药,其具有降脂外的"多效性作用"已得到公认。近年来研究发现他汀还具有促进成骨细胞增殖、促骨形成作用[1]。国内有临床研究报道,他汀具有增加骨量减少患者骨密度的作用[2]。但不同剂量他汀对高胆固醇血症合并骨质疏松患者骨密度及骨代谢的影响尚未见报道,本研究拟探讨这一问题。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 6 月至 2012 年 1 月我院治疗骨质疏松合并高脂血症患者共 252 例,其中男 112 例,女 140 例,平均(60.45 ±10.07)岁。252 例患者中共失访问 7 例,纳入统计 245 例,随访时间 1 ~8 个月,平均随访(5.38 ±0.79)个月。纳入标准:①高胆固醇血症按 2007《中国成人血脂异常防治指南》标准诊断;②骨质疏松症,按 WHO 推荐诊断标准,T 值 =(测定值 - 骨峰值)/正常成人骨密度标准差,T 值 ≤ -2.5 即可诊断。同时符合①及②者均入选。排除标准:6 个月内曾使用激素或影响骨代谢药物治疗者;患甲状腺或甲状旁腺疾病者;患慢性肝肾疾病、风湿性疾病或吸收不良综合征等影响骨代谢疾病者。将患者分为 3 组,每组 84 例,各组患者年龄、性别、吸烟、体块指数(BMI)及接受他汀治疗时间均无统计学差异。

1.2 治疗方法

小剂量他汀组(A 组):每晚给予阿托伐他汀片 20 mg。小剂量他汀加依折麦布组(B 组):每晚给予阿托伐他汀片 20 mg 和依折麦布片 10 mg/d。中剂量他汀组(C 组):每晚给予阿托伐他汀片 40 mg。每月复查血脂、肝功、肾功、心肌酶谱,随访至血胆固醇达标或发现不能耐受治疗后终止。

1.3 研究指标及检测方法

每例患者分别于治疗前和终止随访时取样。清晨空腹静脉血用于常规检测血 TC、LDL-C,骨合成代谢指标骨钙素(BGP);清晨空腹留中段尿,化学发光仪测定骨吸收代谢指标尿脱氧吡啶啉和尿肌酐比值(DPD/Cr);骨密度(BMD)测定:双能 X 线 BMD 测量仪测量非优势侧股骨近端的 BMD,测定值以 g/cm^2 表示,由专人操作,每天测量前均进行机器校正,仪器误差率小于 1%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间均数比较采用 t 检验,3 组间均数比较采用 ANOVA。计数资料率的比较用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各组血胆固醇、骨密度比较

治疗前各组 TC、LDL-C 及 BMD 均无统计学差异($P > 0.05$),治疗后各组 TC、LDL-C 均明显低于治疗前 ($P < 0.05$),但组间比较提示,B 组和 C 组治疗后 TC、LDL-C 较 A 组明显降低($P < 0.05$),B 组和 C 组间无统计学差异($P > 0.05$)。同时,仅 C 组 BMD 较治疗前明显增高($P < 0.01$),而 A 和 B 组 BMD 较治疗前虽有增加趋势,但无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后血胆固醇及骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	BMD(g/cm^2)
A 组	治疗前	5.92 ±0.59	3.91 ±0.33	0.52 ±0.06
	治疗后	4.73 ±0.41 *	2.86 ±0.21 *	0.58 ±0.08
B 组	治疗前	5.87 ±0.52	3.89 ±0.25	0.49 ±0.08
	治疗后	3.75 ±0.24 *#	2.09 ±0.30 *#	0.54 ±0.07
C 组	治疗前	5.84 ±0.29	3.98 ±0.36	0.53 ±0.05
	治疗后	3.65 ±0.45 *#	2.12 ±0.29 *#	0.69 ±0.06 △

*:与同组治疗前比较,$P < 0.05$;#:与 A 组治疗后比较,$P < 0.05$;△:与同组治疗前比较,$P < 0.01$

2.2 治疗前后各组骨代谢指标比较

治疗前各组骨合成指标 BGP 及骨吸收指标 DPD/Cr 均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后各组 BGP 水平均较治疗前明显增高($P < 0.01$),但组间比较,治疗后 BGP 水平并无统计学差异($P > 0.05$)。同时,仅 C 组 DPD/Cr 较治疗前明显增高($P < 0.01$),而 A 组和 B 组 DPD/Cr 较治疗前无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		BGP(ng/mL)	DPD/Cr($nmol \cdot L^{-1} \cdot mmol^{-1}$)
A 组	治疗前	4.21 ±0.20	6.84 ±0.41
	治疗后	6.18 ±0.38 *	6.76 ±0.39
B 组	治疗前	4.22 ±0.34	6.78 ±0.74
	治疗后	6.21 ±0.36 *	6.62 ±0.54
C 组	治疗前	4.25 ±0.27	6.88 ±0.46
	治疗后	6.35 ±0.52 *	5.02 ±0.33 *

*:与同组治疗前比较, $P < 0.01$

3 讨论

骨质疏松的主要危害是骨折危险性增加,且一旦发生骨折,合并骨质疏松对是否耐受手术治疗、术式选择、预后均有影响。骨质疏松症和高胆固醇血症均多发于老年患者,如果可以用一种药物兼顾两病的治疗,将会得到更大的临床获益。他汀类药物问世以来,发现其除降脂以外,还有抗炎、抗氧化、改善内皮功能等多种作用,上述作用又往往和他汀剂量关系密切[3]。在心血管领域,不同剂量他汀对细胞功能及临床预后的改善作用均有一定差异。因此,他汀对临床骨代谢、骨密度的影响也有剂量相关性,有待进一步研究。目前他汀临床适应证中无骨质疏松症,因此我们对合并高胆固醇血症,本身即需要他汀治疗的患者进行研究。选择亲脂性高的阿托伐他汀作为他汀药物,以期其较好地进入骨骼组织,观察其对骨代谢和骨密度的影响。

本研究发现,经阿托伐他汀 40 mg/d 治疗后,患者骨密度较治疗前明显增高,而阿托伐他汀 20 mg/d 治疗前后骨密度无统计学意义差异。虽然阿托伐他汀 20 mg/d 合用依折麦布使得患者 LDL、TC 水平达到阿托伐他汀 40 mg/d 治疗后的水平,但合用依折麦布仍未增加患者骨密度,提示他汀治疗后骨密度增加可能与血脂水平无关,而与他汀的剂量相关。这与国内部分报道相似,研究者在使用辛伐他汀 40 mg/d 治疗 2 个月[4],和辛伐他汀 20 mg/d 治疗 6 个月后均未能增加患者骨密度[5],而使用辛伐他汀 40 mg/d 治疗 10 个月则可增加骨密度[2]。因此,他汀治疗的剂量和服药时间均与其改变增加骨密度的相应相关。

本研究中,通过观察骨合成代谢指标 BGP 和骨吸收代谢指标 DPD/Cr 在各组治疗后变化,发现阿托伐他汀 20 mg/d 治疗后可促进 BGP 增高,但并未发现 DPD/Cr 降低,而阿托伐他汀 40 mg/d 治疗后 BGP 增高,同时 DPD/Cr 降低。因此,推测他汀对骨合成和骨吸收的影响具有量效性,骨合成在较小剂量时即可被他汀促进,而骨吸收的抑制则可能需更大剂量他汀治疗。他汀类药物增加骨密度的机制目前尚不完全清楚,但骨密度改变主要由骨合成和骨吸收平衡决定。综合近来研究发现,考虑主要有两方面可能途径:①促进成骨细胞合成。他汀可通过抑制 Rho 相关激酶的活性,促进骨形成蛋白 2 和 BGP 的表达,并可通过促进核结合因子 α1 的表达增加骨形成蛋白 2 活性[6],从而减少骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化,促进其向成骨细胞分化,并进一步诱导成骨细胞向骨细胞分化,促进钙盐沉积及骨形成。他汀还可上调钙周期蛋白表达,并通过激活丝裂原活化蛋白激酶途径,诱导成骨细胞增殖相关蛋白表达,促进成骨细胞碱性磷酸酶合成及骨形成[7]。②抑制破骨细胞活性。他汀可通过直接抑制 HMG-CoA 还原酶,从而抑制甲状旁腺激素所激发的破骨细胞骨吸收[8]。他汀可在不同位点阻断甲羟戊酸途径,从而抑制破骨前体细胞融合,并破坏破骨细胞肌动蛋白环,减弱破骨细胞的骨吸收功能[9]。另外,他汀可调节核因子(NF)-κB 通路,抑制破骨细胞形成[10]。

总之,较大剂量阿托伐他汀具有促进骨合成、抑制骨吸收和增加 BMD 的作用,且这一作用可能与他汀剂量相关,但此结论还有待大规模 RCT 研究验证。

[参考文献]

[1] Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, et al. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor-alpha inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway[J]. J Endocrinol, 2008, 196(5): 601 - 613.

[2] 李铁军,文华军,丁中伟. 辛伐他汀和吉非罗齐对高脂血症伴骨量减少患者骨代谢和骨密度的影响[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(1): 57 - 59.

[3] Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia[J]. Bone, 2010, 46(4): 1011 - 1015.

[4] 张英男,朱晓琳,高 萍. 辛伐他汀对血脂异常的男性患者骨转化及骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(6): 414 - 415.

[5] 丁跃有,蒋世峰,康 彬,等. 辛伐他汀对老年高胆固醇血症患者骨密度和骨转换影响的研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(2): 457 - 459.

[6] 王 娟,阳文琳,陈 隽. 辛伐他汀对糖尿病大鼠骨组织 BMP-2 基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(7): 834 - 836.

[7] Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D, et al. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts[J]. Arch Biochem Biophys, 2003, 415(1): 6 - 13.

[8] Staal A, Frith JC, French MH, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(1): 88 - 96.

[9] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study[J]. Bone, 2003, 32(4): 427 - 433.

[10] Mendoza S, Noa M, Mas R, et al. Comparison of the effects of D-003, a mixture of high-molecular-weight aliphatic acids from sugarcane wax, and pravastatin on bones and osteoclast apoptosis of ovariectomized rats[J]. Drugs Exp Clin Res, 2005, 31(5 - 6): 181 - 191.

(编辑:杨 颖)