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

李铁军[1],文华军[1],丁中伟[2] (1. 解放军第 251 医院骨二科;2. 张家口市崇礼县医院,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 观察辛伐他汀和吉非罗齐对高胆固醇血症伴骨量减少患者骨代谢指标及骨密度的影响。**方法** 高脂血症合并骨量减少患者 128 例,分两组后分别予以辛伐他汀和吉非罗齐治疗,并在治疗前及治疗后分别检测血脂、骨吸收标志物血清 I 型胶原羧基末端肽(sCTX)、骨形成标志物总骨 I 型前胶原 N 端肽(P1NP)和桡骨远端骨密度(BMD)。**结果** 辛伐他汀组平均治疗周期(10.24±1.89)个月,治疗后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)明显降低($P<0.05$),同时 sCTX 降低($P<0.01$),P1NP 增高($P<0.05$),BMD 增加($P<0.01$),而吉非罗齐治疗后虽 TC、TG、LDL-C 明显降低($P<0.05$)但 sCTX、P1NP 和 BMD 无明显变化。**结论** 较大剂量辛伐他汀具有抑制骨吸收、增强骨形成和增加 BMD 的作用,可能与血脂水平降低无关。

[关键词] 辛伐他汀;骨代谢;骨密度;高脂血症
[中图分类号] R589.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)01-0057-03

Effects of Simvastatin and Gemfibrozil on bone metabolism and bone mineral density in patients with hypercholesterolemia and osteopenia

LI Tie-jun, WEN Hua-jun, DING Zhong-wei (Department of Orthopedics, 251st Hospital of PLA, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To compare the effects of Simvastatin and Gemfibrozil on bone metabolism and bone mineral density (BMD) in patients with hypercholesterolemia and osteopenia. **Methods** Totally 128 with hypercholesterolemia and osteopenia were divided into Simvastatin group and Gemfibrozil group. The blood lipid, bone absorption maker sCTX, bone formation makers P1NP and BMD at distal end of radius were measured before and after the treatment with Simvastatin and Gemfibrozil. **Results** The total cholesterol(TC), total triglycerides (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were obviously lowered in both group($P<0.05$). The sCTX was lowered ($P<0.01$), P1NP was raised($P<0.05$) and BMD was increased($P<0.01$) in Simvastatin group but no change of sCTX, P1NP and BMD was observed in Gemfibrozil group. **Conclusion** Moderate to high dosage of simvastatin is beneficial to inhibiting bone absorption, enhancing bone formation and increasing BMD and it may in no relation with lowered level of blood lipid.

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

他汀类药物(statins)是临床上广泛应用的一线调脂药,除降脂外它还有一系列有益的生物学效应,被称为"多效性作用"。最近,Yamashita 等[1]发现他汀类药物可以增加成骨细胞的骨形成作用,提示其可能具有潜在的抗骨质疏松作用,但在临床应用中他汀是否具有这样的作用尚不明确。本研究拟通过比较他汀类和非他汀类调脂药治疗后患者骨代谢指标和骨密度(bone mineral density,BMD)变化来探讨这一问题。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007 年 4 月至 2009 年 10 月本院治疗的高脂血症合并骨量减少者 128 例,其中男 43 例,女 85 例,年龄 48~67 岁。纳入标准:①TC≥5.18 mmol/L,TG≥1.70 mmol/L,LDL-C≥3.37 mmol/L,HDL-C≤1.04 mmol/L;②峰值骨量减去标准差法诊断的骨量减少,标准为 M-1SD≤BMD≤M-2SD[2]。符合①中任何一项及②者均入选。排除标准:6 个月内曾使用影响骨代谢药物治疗者,包括抗骨吸收、促骨形成药和补钙;患继发性骨质疏松者;患影响骨代谢疾病者(如慢性肝病、慢性肾病、吸收不良综合征等);长期使用可能影响骨钙代谢的药物者。

1.2 分组及药物治疗

按降脂治疗药物不同将入选患者分为辛伐他汀组和吉非罗齐组,每组均 64 例。辛伐他汀组给予辛伐他汀片 40 mg,每日 1 次,吉非罗齐组给予吉非罗齐胶囊 0.6 g,每日 2 次。两组患者均予以饮食控制和每日补充葡萄糖酸钙片 1 000 mg。1 个月为 1 个疗程,每疗程结束检查血脂,随访至血脂正常或患者不能耐受治疗后终止。

1.3 检测方法及指标

每例患者分别于治疗前、后取清晨空腹静脉血,常规检测血 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C;骨代谢指标血清 I 型胶原羧基末端肽(sCTX)和总骨 I 型前胶原 N 端肽(P1NP)用酶联免疫法(ELISA 法)检测,酶标仪为美国 Awareness 公司制造,sCTX 试剂盒(丹麦 Nordic bioscience 公司)批间和批内变异系数分别为

[作者简介] 李铁军(1973-),男,河北省张家口市人,主治医师,本科,主要从事骨伤及脊柱外科临床方面的研究。电话:(0313)8785530
[收稿日期] 2010-09-23 [修回日期] 2010-10-21

5.3%、7.9%，P1NP 试剂盒（美国罗氏公司）批间和批内变异系数分别为 1.2%、7.0%；使用双能 X 线吸收仪（北京中西化玻仪器公司，型号 FR216M1438）测量桡骨远端 BMD，由专人操作，仪器误差率小于 2%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间均数比较采用 t 检验，计数资料率的比较用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

两组患者年龄、性别、体质指数（BMI）、吸烟及治疗时间均无统计学差异。治疗前辛伐他汀组与吉非罗齐组 TC、TG、LDL-C、HDL-C、血钙、骨吸收标志物 sCTX 和骨形成标志物 P1NP 均无统计学差异。治疗后两组血脂指标 TC、TG、LDL-C 均明显低于治疗前（$P<0.05$），而两组 HDL-C 治疗前后均无统计学差异。治疗后辛伐他汀组 sCTX 较治疗前下降（$P<0.01$），P1NP 较治疗前增高（$P<0.05$），同时 BMD 也较治疗前增高（$P<0.01$），而吉非罗齐组治疗后 sCTX、P1NP 及 BMD 较治疗前无统计学差异。治疗后与吉非罗齐组相比，辛伐他汀组 sCTX 下降（$P<0.01$），P1NP 增高（$P<0.05$），BMD 增高（$P<0.01$），而两组间血脂指标 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 无统计学差异，见表 1。

表 1 治疗前后血脂、骨代谢指标和 BMD 比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	时间	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	sCTX（ng/mL）	P1NP（ng/mL）	BMD（g/cm^2）
辛伐他汀组	治疗前	5.98 ± 0.67	2.04 ± 0.38	3.84 ± 0.42	1.12 ± 0.26	0.38 ± 0.18	41.65 ± 8.54	0.59 ± 0.08
	治疗后	4.72 ± 0.59 *	1.64 ± 0.31 *	3.02 ± 0.36 *	1.05 ± 0.18	0.09 ± 0.04 #△	50.85 ± 9.41 *▲	0.64 ± 0.10 #△
吉非罗齐组	治疗前	6.04 ± 0.64	2.08 ± 0.29	3.93 ± 0.33	1.08 ± 0.21	0.36 ± 0.20	42.12 ± 10.15	0.58 ± 0.09
	治疗后	4.85 ± 0.74 *	1.45 ± 0.32 *	3.21 ± 0.40 *	0.97 ± 0.20	0.37 ± 0.16	41.56 ± 9.78	0.57 ± 0.11

*：与同组治疗前比较，$P<0.05$；#：与同组治疗前比较，$P<0.01$；△：与吉非罗齐组治疗后比较，$P<0.01$；▲：与吉非罗齐组治疗后比较，$P<0.05$

3 讨论

他汀类药物的“多效性作用”一直是研究的热点，既往发现，他汀类药物除可以降脂以外，还具有改善内皮功能、稳定动脉斑块、抗炎和抗氧化等作用[3]。近年来，许多研究表明[4]，他汀类药物可促进骨形态发生蛋白-2（BMP-2）的基因表达；可阻止脂肪细胞生成，促使骨髓基质干细胞向成骨细胞分化；可调节核因子（NF）-κB 通路，抑制破骨细胞形成，这些作用均可调节骨代谢，促进成骨，提示他汀类药物可能具有抗骨质疏松作用。但由于他汀类药物多为亲水性，且主要作用部位是肝脏，很难进入骨骼组织。因此，是否他汀类药物在人体中有抗骨质疏松作用目前仍有很大争议。

本研究选用较大剂量的亲脂性他汀类药物辛伐他汀，通过较长时间的辛伐他汀治疗后，发现高脂血症伴骨量减少患者在 TC、TG、LDL-C 均明显降低的同时，其桡骨远端 BMD 较治疗前增加，而非他汀类药物调脂治疗，虽血脂降低水平与辛伐他汀相似，但 BMD 较前没有增加，提示他汀治疗增加 BMD 的作用可能与降脂无关。在张英男等[5]和丁跃有等[6]的研究中，患者分别服用辛伐他汀 2 个月 40 mg/d 和 6 个月 20 mg/d 后没能增加 BMD，这可能与他们的服药时间较短或他汀药物剂量较小，不足以引起 BMD 改变有关。因为在离体实验中，将较高浓度的他汀类药物直接作用于组织或细胞是可以通过抑制 HMG-CoA 还原酶的活性来促进骨形成的[4,7]。

本研究中还发现，辛伐他汀治疗可以降低患者血清Ⅰ型胶原羧基末端肽和增加总骨Ⅰ型前胶原 N 端肽，而非他汀药物治疗没有上述作用。sCTX 是公认的骨吸收标志物，而血清中 P1NP 可反应新合成的Ⅰ型胶原蛋白水平，是骨形成的标成物[8]。辛伐他汀治疗可以抑制骨吸收，促进骨形成，这可能是 BMD 增加的原因，但其中的生物机制还需进一步研究。他汀可以抑制甲羟戊酸通路中的法尼酯焦磷酸合酶，减少焦磷酸法尼酯（FPP）和牻牛儿基二磷酸（GGPP）生成，而这两者与破骨细胞活性密切相关[9]。因此，骨吸收可能通过上述途径被抑制。而骨形成增强可能与他汀促进 BMP-2 的基因表达、促进成骨细胞生成有关[4]。

总之，长期服用较大剂量辛伐他汀除了可以降低胆固醇之外，还具有抑制骨吸收、增强骨形成和增加 BMD 的作用。辛伐他汀正性调节骨代谢的作用在临床抗骨质疏松的治疗中具有重要的潜在意义。

[参考文献]

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

[2] 朴俊红，庞莲萍，刘忠厚，等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊

断标准和发生率[J]. 中国骨质疏松杂志,2002,8(1):1 -7
[3] McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond[J]. Clin Endocrinol Metab,2002,87(9):1451 -1458.
[4] 张志梅,李玉坤. 他汀类药物对骨代谢影响的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2009,36(2):100 -104.
[5] 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.
[6] 丁跃有,蒋世峰,康 彬. 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.
[7] Rosenson RS, Tangney CC, Langman CB, et al. Short-term reduction in bone markers with high-dose simvastatin[J]. Osteoporos Int,2005,16(9):1272 -1276.
[8] Somlak C, Suthee R, Somponge 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(6):1011 -1015.
[9] Bjamason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling[J]. Osteoporos Int, 2001,12(5):380 -384.

(编辑:杨爱军)

· 个案与短篇 ·

1 例采血后晕厥引起尿失禁的急救与护理

郑蜀芳,陈丽琴 (第三军医大学西南医院检验科,重庆 400038)

[**关键词**] 晕厥;采血;尿失禁;急救与护理
[**中图分类号**] R472 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2011)01-0059-01

静脉采集血液标本是临床上最常见的护理技术,在门诊静脉采血过程中,常有患者出现晕厥,表现为头晕眼花、面色苍白、四肢冰凉、出冷汗、恶心呕吐、心率缓慢、血压下降、短暂的意识丧失[1]。临床上出现尿失禁的常见病因从广义上讲可有由于先天性泌尿器官畸形,神经性疾患以及膀胱、尿道的功能失调等原因所致,采血过程中出现晕厥伴尿失禁的情况较少见。本文报道 1 例晕厥后继发尿失禁的急救与护理如下。

1 资料与方法

患者,女性,37 岁。2010 年 7 月 20 日,因月经不调伴宫颈糜烂而在门诊妇科就诊,该患者于上午 9 点 35 分结束诊疗,至采血室化验性激素六项和癌胚抗原。登记时患者无异常现象,准备采血时,患者精神紧张,经工作人员的心理疏导,仍不能缓解。于是嘱其休息片刻,进入采血过程时,患者尚能配合,情况稍有好转后采血。采血结束 2 min 左右,患者突然自诉头昏,即刻晕厥在地,面色苍白,出冷汗,脉搏细弱,处于浅昏迷,瞳孔无改变,全身呈松弛状态,继发尿失禁,立即给予对症抢救处理。患者恢复意识,症状逐渐减轻,于休息室观察生命体征至完全好转,无任何不适症状后在家属陪同下离院。

2 急救与护理

立即予平卧位,松开患者衣领,吸氧,疏散围观人群,保持环境通风,指导患者深呼吸,稳定患者情绪,按压人中、内关、合谷等穴,快速测随机血糖值为 5.4 mmol/L,排除低血糖,严密观察病情变化,鉴于有尿失禁现象还要做好保护患者隐私。

3 讨论

晕厥是一种较为常见和多发的疾病,其本身对病人一般无生命危险,但其病因众多,大部分病人经临床各种常规检查找不到原因。晕厥一过性脑缺血、缺氧所致的短暂性意识及姿势肌张力丧失,常伴有苍白、出汗、脉弱与血压低等症状,疼痛、注射、见血、饥饿、拥挤、闷热、恐惧、疲劳等是其促发因素[2]。

此例患者晕厥属于突发事件,又伴随尿失禁,患者自身和家属由于缺少医学常识而惊慌失措。护士一方面在进行抢救时,稳定他们的情绪,做好家属的解释工作,同时护士要有法律保护意识,注意各种语言表述,如保护、解释、安慰、暗示性语言等,运用熟练的技术,争分夺秒地进行有效的抢救和护理,使患者和家属对医护人员产生信任感、安全感,有利于更好地配合抢救。另一方面护士应不断提高业务技能,了解采血后晕厥产生的原因,以及相应的急救措施,掌握穿刺技巧,减少穿刺失误率。对工作应具有敏锐的观察力,高度的责任心,沉着冷静的态度,一旦发生晕厥反应 ,一定要注意果断迅速,沉着冷静有条不紊的进行有效抢救,及时做好安抚和解释工作,预防医疗纠纷的发生。

[参考文献]

[1] 周红梅. 静脉采血发生晕厥的原因及护理干预[J]. 中国疗养医学,2008,17(9):547.
[2] 周悠红. 门诊静脉采血的护理体会[J]. 局解手术学杂志,2009,18(4):293.

[**收稿日期**] 2010-09-10 [**修回日期**] 2010-10-15

(编辑:左艳芳)