

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.21.010

## 强化他汀治疗对术后患者血脂和骨代谢指标及骨密度的影响\*

张静怡<sup>1</sup>,张博男<sup>2</sup>,吕冰<sup>1</sup>,李静<sup>1</sup>,卢峰<sup>1</sup>,姜玉凤<sup>1</sup>,庞占泉<sup>1</sup>,张春来<sup>1△</sup>

(1.唐山市工人医院心内四科,河北唐山 063000;2.河北联合大学基础医学院药理学系,河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨强化他汀治疗对行经皮冠状动脉介入(PCI)术后不稳定心绞痛(UA)合并骨质疏松症(OP)患者血脂、骨代谢指标及骨密度的影响。**方法** 检测 60 例高负荷量他汀治疗组(A组),60 例常规负荷量他汀治疗组(B组),60 例常规治疗组(C组),60 例阿仑膦酸钠治疗组(D组)UA 合并 OP 患者术前 1 d 和术后 1 周、1 个月、6 个月血脂、血钙、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)、骨钙素(BGP)水平和骨密度(BMD)值。**结果** 不同剂量的阿托伐他汀钙在术后 1 周、1 个月、6 个月均可降低血脂( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),A 组效果更明显且可以升高血钙、PTH、BGP 水平和 BMD 值,降低 ALP 水平( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。**结论** 阿托伐他汀钙片在坚持术后 40 mg 口服每晚 1 次的高负荷量强化调脂情况下具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用。

**[关键词]** 强化他汀;不稳定心绞痛;骨质疏松症;血脂;骨代谢**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)21-2910-03

## Effect of high-load atorvastatin on the blood fat level, bone metabolism index and bone density in patients with unstable angina combined osteoporosis after percutaneous coronary intervention\*

Zhang Jingyi<sup>1</sup>, Zhang Bonan<sup>2</sup>, Lv Bing<sup>1</sup>, Li Jing<sup>1</sup>, Lu Feng<sup>1</sup>, Jiang Yufeng<sup>1</sup>, Pang Zhanquan<sup>1</sup>, Zhang Chunlai<sup>1△</sup>

(1. The Fourth Department of Cardiology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China;

2. Department of Pharmacology, Basic Medical College of Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of high-load atorvastatin on the blood fat level, bone metabolism index and bone density in patients with unstable angina (UA) combined osteoporosis (OP) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The level of blood fat, Ca, P, ALP, PTH, BGP and the value of BMD were detected in sixty patients with high-load atorvastatin (group A), sixty patients with ordinary-load atorvastatin (group B), sixty patients with ordinary atorvastatin (group C) and sixty patients with Alendronate Sodiumone (group D) one day before PCI and one week, one month and six months after PCI. **Results** Different doses of atorvastatin could reduce the level of blood fat after PCI for one week, one month and six months ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Group A showed significant difference and could increase the level of Ca, PTH, BGP and BMD and could reduce the ALP level ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** Atorvastatin can inhibit the bone absorption and promote the bone formation at the circumstance of high-load regulating blood-fat at 40 mg orally every night.

**[Key words]** atorvastatin; unstable angina; osteoporosis; blood fat; bone metabolism

他汀类药物,即羟甲基戊二酰辅酶 A(HMGCoA)还原酶抑制剂,是临床最常用、效果肯定的调血脂药,已被临床广泛应用于降低血浆胆固醇和低密度脂蛋白水平,可预防动脉粥样硬化,降低心血管事件的发生率。骨质疏松症(osteoporosis, OP)是骨量丢失,骨强度下降,骨折风险增高的一种骨代谢类疾病<sup>[1]</sup>,好发生于中老年人,给中老年人的工作、生活带来严重的不便。近来研究表明,高血脂症与骨质疏松在病因学上密切相关<sup>[2]</sup>,调血脂能刺激骨发育<sup>[3-4]</sup>。亦有研究报道,他汀类药物具有促进骨形成并提高骨密度的作用<sup>[5-7]</sup>。这些发现引起了人们对他汀类药物在高血脂症伴骨代谢异常或 OP 研究方向的关注,然而也有部分试验结果与之相悖,这可能与选择不同的他汀类药物、不同的剂量及作用时间有关。本研究旨在观察较大剂量阿托伐他汀钙(立普妥)对行经皮冠状动脉介入术(PCI)后不稳定心绞痛(UA)伴 OP 患者血脂、骨代谢指标及骨密度(BMD)的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 6 月至 2013 年 12 月在唐山市工人医

院住院并行 PCI 术的 UA 伴 OP 患者 240 例,其中男 116 例,女 124 例。纳入标准:(1)年龄 65 岁以下,冠状动脉造影明确至少有一支冠状动脉直径狭窄达 75% 以上,并成功行支架植入术的患者。(2)OP 按 WHO 推荐诊断标准,T 值=(测定值-骨峰值)/健康成人骨密度标准差, $T\leq-2.5$  即可诊断。(3)患者同意并签署知情同意书。将入选患者分为 4 组,每组 60 例:(1)A 组(高负荷量他汀治疗组),术前 12 h 给予 80 mg 阿托伐他汀钙口服,术后坚持口服 40 mg 阿托伐他汀钙每晚 1 次;(2)B 组(常规负荷量他汀治疗组),术前 12 h 给予 40 mg 阿托伐他汀钙口服,术后坚持口服 20 mg 阿托伐他汀钙每晚 1 次;(3)C 组(常规治疗组),常规口服 20 mg 阿托伐他汀钙每晚 1 次;(4)D 组(阿仑膦酸钠组),术后常规口服 10 mg 阿仑膦酸钠每早 1 次。排除标准:心功能不全;肝功能异常;肾功能异常;急性心肌梗死;恶性肿瘤;风湿免疫性疾病;感染性疾病;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。4 组患者在性别、年龄和冠心病危险因素方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

\* 基金项目:唐山市科技支撑计划项目(12150222b-15)。 作者简介:张静怡(1982-),硕士,主治医师,主要从事心血管系统疾病诊治与研究。 △ 通讯作者, Tel:(0315)2305046; E-mail:zclzr1970@126.com。

表 1 4 组患者的一般临床资料比较 (n=60)

项目	A 组	B 组	C 组	D 组
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	59 $\pm$ 5	58 $\pm$ 4	59 $\pm$ 6	60 $\pm$ 4
男/女(n/n)	28/32	32/28	27/33	29/31
糖尿病(n)	5	6	6	7
高血压(n)	15	14	12	12
血脂异常(n)	13	12	12	11
吸烟(n)	7	9	10	9
肥胖(n)	8	5	5	7

1.2 方法 每例入选患者术前 1 天及术后 1 周、1 个月、6 个月分别采空腹静脉血检查血脂水平:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);骨代谢指标:血钙、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)、骨钙素(BGP)。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<sup>2</sup> 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%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者术前 1 天和术后 1 周、1 个月、6 个月血脂水平变化情况比较 4 组患者术前 1 天血脂水平无明显差异,D 组术前术后血脂水平亦无明显差异。A、B、C 组患者术后 1 周、1 个月、6 个月 TC 及 LDL-C 水平与术前 1 天相比均明显降低且服用阿托伐他汀钙的时间越长,TC 及 LDL-C 水平下降得越显著( $P < 0.01$ );B、C、D 组在术后 1 个月和 6 个月 TC 及 LDL-C 水平与同时时间点 A 组相比差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),A、B、C 组术后 6 个月 TG 与术前相比明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。HDL-C 水平仅在 A 组术后 6 个月有明显升高( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 各组患者术前术后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	观察时间	TC	LDL-C	TG	HDL-C
A 组	术前 1 d	6.45 $\pm$ 0.63	3.87 $\pm$ 0.54	2.10 $\pm$ 0.63	1.16 $\pm$ 0.36
	术后 1 周	4.73 $\pm$ 0.65 <sup>b</sup>	2.35 $\pm$ 0.62 <sup>b</sup>	2.02 $\pm$ 0.64	1.21 $\pm$ 0.41
	术后 1 个月	4.24 $\pm$ 0.75 <sup>b</sup>	2.03 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	1.97 $\pm$ 0.74	1.29 $\pm$ 0.47
	术后 6 个月	3.98 $\pm$ 0.59 <sup>b</sup>	1.79 $\pm$ 0.69 <sup>b</sup>	1.65 $\pm$ 0.81 <sup>b</sup>	1.45 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>
B 组	术前 1 d	6.39 $\pm$ 0.69	3.91 $\pm$ 0.65	2.06 $\pm$ 0.72	1.21 $\pm$ 0.32
	术后 1 周	5.02 $\pm$ 0.61 <sup>b</sup>	2.74 $\pm$ 0.62 <sup>b</sup>	1.98 $\pm$ 0.69	1.25 $\pm$ 0.51
	术后 1 个月	4.69 $\pm$ 0.77 <sup>bd</sup>	2.35 $\pm$ 0.52 <sup>bc</sup>	1.89 $\pm$ 0.55	1.28 $\pm$ 0.53
	术后 6 个月	4.30 $\pm$ 0.55 <sup>bd</sup>	1.97 $\pm$ 0.68 <sup>bc</sup>	1.75 $\pm$ 0.59 <sup>bc</sup>	1.30 $\pm$ 0.39 <sup>c</sup>
C 组	术前 1 d	6.24 $\pm$ 0.71	3.85 $\pm$ 0.71	2.04 $\pm$ 0.63	1.19 $\pm$ 0.62
	术后 1 周	5.21 $\pm$ 0.84 <sup>b</sup>	2.85 $\pm$ 0.71 <sup>b</sup>	2.01 $\pm$ 0.68	1.21 $\pm$ 0.37
	术后 1 个月	4.77 $\pm$ 0.82 <sup>bd</sup>	2.41 $\pm$ 0.68 <sup>bd</sup>	1.92 $\pm$ 0.64	1.24 $\pm$ 0.42
	术后 6 个月	4.41 $\pm$ 0.68 <sup>bd</sup>	2.06 $\pm$ 0.51 <sup>bd</sup>	1.87 $\pm$ 0.73 <sup>ad</sup>	1.27 $\pm$ 0.49 <sup>c</sup>
D 组	术前 1 d	6.42 $\pm$ 0.61	3.89 $\pm$ 0.45	2.11 $\pm$ 0.42	1.22 $\pm$ 0.39
	术后 1 周	6.38 $\pm$ 0.57 <sup>d</sup>	3.85 $\pm$ 0.65 <sup>d</sup>	2.06 $\pm$ 0.51	1.18 $\pm$ 0.41
	术后 1 个月	6.32 $\pm$ 0.62 <sup>d</sup>	3.82 $\pm$ 0.71 <sup>d</sup>	2.06 $\pm$ 0.56	1.19 $\pm$ 0.38
	术后 6 个月	6.34 $\pm$ 0.58 <sup>d</sup>	3.89 $\pm$ 0.62 <sup>d</sup>	2.01 $\pm$ 0.62 <sup>d</sup>	1.16 $\pm$ 0.49 <sup>d</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与组内术前相比; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$ , 与同时时间点 A 组相比。

表 3 各组患者术前术后血钙、血磷、ALP、PTH、BGP 水平和 BMD 值比较 ( $\bar{x} \pm s, n=60$ )

组别	观察时间	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	ALP(U/L)	PTH(pg/mL)	BGP(ng/mL)	BMD(g/cm <sup>2</sup> )
A 组	术前 1 d	2.19 $\pm$ 0.18	1.34 $\pm$ 0.29	92.16 $\pm$ 9.62	38.32 $\pm$ 7.65	4.18 $\pm$ 0.26	0.49 $\pm$ 0.04
	术后 1 周	2.25 $\pm$ 0.21	1.32 $\pm$ 0.30	88.25 $\pm$ 8.65	40.32 $\pm$ 9.65	4.26 $\pm$ 0.34	0.52 $\pm$ 0.05
	术后 1 月	2.30 $\pm$ 0.22	1.32 $\pm$ 0.27	86.36 $\pm$ 9.21	42.36 $\pm$ 8.56	5.65 $\pm$ 0.22 <sup>bd</sup>	0.65 $\pm$ 0.07 <sup>bd</sup>
	术后 6 月	2.58 $\pm$ 0.16 <sup>ac</sup>	1.28 $\pm$ 0.32	75.71 $\pm$ 9.54 <sup>bd</sup>	58.26 $\pm$ 8.21 <sup>bd</sup>	6.17 $\pm$ 0.20 <sup>bd</sup>	0.73 $\pm$ 0.09 <sup>bd</sup>
B 组	术前 1 d	2.24 $\pm$ 0.21	1.37 $\pm$ 0.31	95.32 $\pm$ 8.65	36.25 $\pm$ 6.98	4.22 $\pm$ 0.31	0.51 $\pm$ 0.05
	术后 1 周	2.23 $\pm$ 0.22	1.35 $\pm$ 0.26	91.26 $\pm$ 7.25	38.32 $\pm$ 7.26	4.24 $\pm$ 0.28	0.52 $\pm$ 0.07
	术后 1 月	2.20 $\pm$ 0.17	1.36 $\pm$ 0.28	88.36 $\pm$ 9.36	41.25 $\pm$ 9.31	4.35 $\pm$ 0.18	0.54 $\pm$ 0.08
	术后 6 月	2.25 $\pm$ 0.24	1.35 $\pm$ 0.31	89.25 $\pm$ 8.25	41.29 $\pm$ 8.64	4.58 $\pm$ 0.21	0.56 $\pm$ 0.07
C 组	术前 1 d	2.22 $\pm$ 0.24	1.32 $\pm$ 0.25	92.25 $\pm$ 9.53	38.35 $\pm$ 9.61	4.21 $\pm$ 0.21	0.52 $\pm$ 0.05
	术后 1 周	2.22 $\pm$ 0.25	1.30 $\pm$ 0.24	90.34 $\pm$ 8.67	38.69 $\pm$ 8.26	4.21 $\pm$ 0.17	0.52 $\pm$ 0.04
	术后 1 月	2.25 $\pm$ 0.19	1.32 $\pm$ 0.30	91.35 $\pm$ 9.32	41.21 $\pm$ 9.57	4.26 $\pm$ 0.24	0.54 $\pm$ 0.09

续表 3 各组患者术前术后血钙、血磷、ALP、PTH、BGP 水平和 BMD 值比较( $\bar{x} \pm s, n=60$ )

组别	观察时间	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	ALP(U/L)	PTH(pg/mL)	BGP(ng/mL)	BMD(g/cm <sup>2</sup> )
D 组	术后 6 月	2.21±0.22	1.28±0.27	88.65±9.28	40.36±8.38	4.35±0.22	0.54±0.07
	术前 1 d	2.17±0.18	1.36±0.18	96.35±9.62	37.49±8.58	4.22±0.25	0.50±0.06
	术后 1 周	2.22±0.20	1.34±0.22	89.27±9.28	41.56±7.98	4.37±0.18	0.54±0.06
	术后 1 月	2.29±0.19	1.34±0.25	78.48±8.69 <sup>bd</sup>	45.65±8.32	5.98±0.24 <sup>bd</sup>	0.68±0.05 <sup>bd</sup>
	术后 6 月	2.62±0.21 <sup>ac</sup>	1.31±0.19	70.62±9.19 <sup>bd</sup>	62.22±7.23 <sup>bd</sup>	6.32±0.24 <sup>bd</sup>	0.79±0.07 <sup>bd</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$  与组内术前相比; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$ , 与同时间点 B 组和 C 组相比。

**2.2 4 组患者术前 1 d 和术后 1 周、1 个月、6 个月骨代谢指标及 BMD 情况比较** 4 组患者术前 1 d 血钙、血磷、ALP、PTH、BGP 水平和 BMD 值无明显差异。B 组和 C 组患者术后 1 周、1 个月、6 个月血钙、血磷、ALP、PTH、BGP 水平和 BMD 值与术前相比亦无明显差异。A 组和 D 组在术后 1 个月和 6 个月血 BGP 水平和 BMD 值与术前及同时间点 B 组和 C 组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ); A、D 组术后 6 个月血钙、ALP、PTH 水平与术前及同时间点 B 组和 C 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 3。

### 3 讨论

UA 标准的强化治疗包括抗缺血治疗、抗血小板治疗和抗凝治疗, 另外, 尽早使用他汀类药物<sup>[8]</sup>。他汀类药物, 是临床常用的调血脂药, 除了可以明显降低血脂外, 尚有改善内皮功能、消除炎症反应和免疫调节作用<sup>[9]</sup>。OP 并不是他汀类药物的主要适应证, 但临床研究表明, 他汀类药物具有刺激骨发育的作用<sup>[10-11]</sup>。UA 和 OP 都是老年人群的常见病、多发病, 对于 UA 合并 OP 患者, 能否用他汀类药物发挥一种药物治疗两种病症的作用是本研究的目的所在。

结果显示: 患者术后服用不同剂量的阿托伐他汀钙均可以明显降低 TC 和 LDL-C 水平, 但 A 组相对于 B 组和 C 组的效果更显著, 随着服用时间的延长效果亦越理想( $P < 0.05, P < 0.01$ )。A 组术后服用 6 个月还可以明显降低 TG 水平和升高 HDL-C 水平( $P < 0.05$ )。D 组服用 6 个月血脂水平无明显改变。此结果提示 A 组药物的使用对血脂的调节更理想, D 组无明显的调脂作用。本研究发现, 术后服用 6 个月的高负荷量他汀可以明显的升高血钙和 PTH 水平, 与术前及其他两组相比差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 提示高负荷量他汀服用 6 个月可以改善钙磷代谢紊乱, 对于 OP 是有益的。ALP 和 BGP 是反映骨形成的常见生化指标, 本研究中, A 组术后服用 6 个月可以明显降低 ALP 水平, 升高 BGP 水平, 与术前及其他两组相比差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ ), 显示 A 组术后服用 6 个月具有明显的促进骨形成作用。他汀类促进成骨抑制骨吸收的主要机制是通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性诱导 BMP-2 活性, 抑制 Rho 相关激酶活性, 增加骨 BMP-2 和骨钙素表达来促进成骨<sup>[12]</sup>。相对于术前及其他两组, A 组术后服用 1 个月和 6 个月可以明显升高 BMD( $P < 0.01$ )。阿仑膦酸钠作为治疗 OP 的一线药物, 在本实验中亦观察到其可以明显调节骨代谢指标和升高骨密度但调血脂作用不理想; A 组术后服用 6 个月可以明显改善钙磷代谢紊乱, 还可以有效的降脂。

通过本研究观察, 阿托伐他汀钙片在 UA 合并 OP 患者术后坚持服用 40 mg 每晚 1 次的高负荷量强化调脂情况下还具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用。

### 参考文献

- [1] 车晓明, 陈亮, 顾勇, 等. 茶多酚治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 235-240.
- [2] Lampropoulos CE, Papaioannou ID, Cruz DP. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(10): 587-598.
- [3] 尤婷婷, 吴铁, 张志平, 等. 高脂血症致人鼠骨质疏松作用研究初探[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3): 299-303.
- [4] Bollerslev J, Wikon SC, Dick M, et al. LRP5 gene polymorphisms predict bone mass and incident fractures in elderly Australian women[J]. Bone, 2005, 36(4): 599-606.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(5): 817-828.
- [8] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-303.
- [9] Fehr T, Kahlert C, Fierz W, et al. Statin-induced immunomodulatory effects on human T cells in vivo[J]. Atherosclerosis, 2004, 175(1): 83-90.
- [10] 吴志明, 栗树伟, 王东. 他汀类药物与骨质疏松[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(2): 87-88.
- [11] Kodach LL, Bleuming SA, Peppelenbosch MP, et al. The effect of statins in colorectal cancer is mediated through the bone morphogenetic protein pathway[J]. Gastroenterology, 2007, 133(4): 1272-1281.
- [12] 吴智鸿, 赵水平. 他汀类药物抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1): 64-66.