

高血压患者用血管紧张素转换酶抑制剂治疗时的骨密度

阎德文 王建平 吴清平 王月莉



摘要 目的 探讨血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对人体中轴骨骨量的影响。**方法** 我们将128例绝经后妇女分为4组:A组:正常血压组46例;B组:高血压ACEI短程(<5年,中位数为3年)治疗组18例;C组:高血压ACEI长程(≥ 5 年,中位数7.5年)治疗组30例;D组:高血压心痛定治疗组34例。采用双能X线吸收法测量其腰椎正侧位($AP_{L_{2-4}}$ 、 $Lat_{L_{2-4}}$)和左股骨近端各区(包括Neck、Troch、Inter、Total和Ward's)的骨密度,并检测了部分患者血清BGP和晨尿羟脯氨酸(Hop/Cr)等生化指标。**结果** B组和C组 $AP_{L_{2-4}}$ 骨密度分别明显高于D组;B组和C组股骨近端除Troch外其他各区骨密度均分别明显高于D组,且C组尚显著高于A组,有显著差异($P < 0.05$);同A组和D组相比,B组和C组Troch和 $Lat_{L_{2-4}}$ 骨密度亦有增加趋势。此外,C组骨密度比B组有增高趋势,但差异无显著意义。B组和C组血清BGP和晨尿HOP水平分别明显低于A组或D组($P < 0.05$),但B、C二组间无显著差异;各组间血清钙、磷、ALP水平无显著差异。**结论** ACEI对骨量具有一定的保持作用,特别适用于老年女性高血压患者。

关键词 ACEI 骨密度 高血压 绝经

Bone mineral density in hypertensive patients under treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor

Yan Dewen, Wang Jianping, Wu Qingping et al.

Dept of Endocrinology, Shenzhen Red Cross Hospital, Shenzhen, 518029, China

Abstract Objective To evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), anti-hypertensive drugs, on human axial bone mass. **Methods** One hundred twenty-eight postmenopausal women, aged 56.0 ± 5.9 yrs, were divided into 4 groups: normotensive group (A, N=46); ACEI-treated hypertensive group (B, N=18), the course of treatment < 5 yrs, median 3 yrs; ACEI-treated hypertensive group (C, N=30), the course of treatment > 5 yrs, median 7.5 yrs; and nifedipine-treated hypertensive group (D, N=34). The bone mineral density (BMD) was measured by dual energy X-ray absorptiometry at their lumbar vertebrae ($AP_{L_{2-4}}$, $Lat_{L_{2-4}}$) and proximal femur (including Neck, Troch, Inter, Total, Ward's). The blood and urine samples were collected for determination of biochemical in-

作者单位:518029 深圳市红十字会医院内分泌科

作者简介:阎德文,男,内分泌副主任医师。1964年2月出生,1986年毕业于同济医科大学,1993年获医学硕士学位,主要从事糖尿病和骨质疏松症的临床诊疗及研究工作。

dices, such as serum bone Gla protein (BGP) and ratio of fasting urinary hydroxyproline to creatinine (Hop/Cr), in part of them. **Results** BMD at AP_{L2-4} and proximal femur (excluding Troch) in groups B and C were significantly higher than that in group D. BMD at proximal femur (excluding Troch) in group C was also significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). BMD at Troch and Lat_{L2-4} in groups B and C showed a tendency to increase, compared to group A or D. BMD at all sites in group C also showed a tendency to increase, compared to group B, but the difference between the group B and the group C was not significant ($P > 0.05$). The concentration of BGP and fasting urinary Hop/Cr in groups B and C were lower than those in group A or D, but there was no significant difference between group B and group C. The levels of serum ALP, calcium and phosphate had no significant difference among the 4 groups. **Conclusion** ACEI can preserve bone mass, and be used for postmenopausal, especially hypertensive, women.

Key words Angiotensin-converting enzyme inhibitor Bone mineral density Hypertension Menopausal women

最近有研究表明^[1],骨组织可能存在组织型肾素-血管紧张素系统(tRAS);体外研究提示血管紧张素 I、II 是破骨细胞介导骨吸收的强效刺激剂,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可抑制血管紧张素 I 的这种刺激作用。我们观察了采用 ACEI 治疗的高血压患者中轴骨的骨密度的变化,以探讨 ACEI 对活体骨量的影响。

1 材料和方法

收集绝经后妇女 128 例,排除影响骨代谢的疾病,主要包括严重的肝肾疾病、内分泌疾

病、类风湿性关节炎和强直性脊柱炎等;平均年龄 56.0 ± 5.9 岁,身高 155.3 ± 6.2 cm,体重 59.1 ± 10.2 kg,体重指数(BMI) 24.5 ± 3.8 kg/m^2 。根据病史和治疗情况分为 4 组:血压正常组(A)46 例,高血压 ACEI 短程(< 5 年,中位数为 3 年)治疗组(B)18 例,高血压 ACEI 长程(≥ 5 年,中位数为 7.5 年)治疗组(C)30 例,高血压心痛定治疗组(D)34 例。其中合并糖尿病患者 28 例,均服用磺脲类或(和)二甲双胍口服降糖药治疗。其一般临床特征见表 1。

表 1 一般临床特征

项目	A 组	B 组	C 组	D 组
年龄(岁)	55.7 ± 6.7	54.4 ± 6.3	55.6 ± 4.4	57.6 ± 5.8
身高(cm)	156.4 ± 6.2	156.1 ± 4.9	156.0 ± 6.2	152.8 ± 6.5
体重(kg)	60.4 ± 9.2	61.9 ± 8.7	60.3 ± 7.7	54.7 ± 13.1
BMI(kg/m^2)	24.7 ± 3.1	$25.5 \pm 3.6^*$	24.7 ± 2.5	23.5 ± 5.4
绝经年限(年)	8.0 ± 5.8	6.5 ± 5.1	7.8 ± 4.1	9.8 ± 5.4
合并糖尿病(例)	5	7	9	7
降压药	—	卡托普利/依拉普利	卡托普利/依拉普利	心痛定

注: * B 组与 D 组比较, $P < 0.05$

所有对象均采用双能 X 线吸收法(DEXA, Hologic2000 型)测量腰椎正(AP_{L2-4})、侧位(Lat_{L2-4})和左股骨近端各区包括股骨颈(Neck)、大转子(Troch)、转子间部(Inter)、股骨近端(Total)以及 Ward's 三角区(Ward's)的骨密度,扫描方式为扇形扫描,仪器精度 CV

$< 0.45\%$ 。部分患者检测了血清钙、磷、ALP、BGP 和晨尿羟脯氨酸(Hop/Cr),其中,BGP 采用 ELISA 法测定(药盒购自天津四方化工公司)。

所有数据资料由均数士标准差表示,检验采用方差分析。

表 2 四组中轴骨骨密度的比较

部位	A组	B组	C组	D组
AP _{L2-4}	0.80±0.20	0.85±0.09 ⁺	0.90±0.14 [★]	0.72±0.14
Lat _{L2-4}	0.58±0.16	0.59±0.11	0.61±0.20	0.51±0.12
Neck	0.70±0.13 [▲]	0.73±0.08 ⁺	0.78±0.11 ⁺	0.63±0.11
Troch	0.55±0.12 [▲]	0.60±0.08 ⁺	0.64±0.11 ⁺	0.48±0.13
Inter	0.88±0.21 [▲]	0.97±0.12 ⁺	1.01±0.15 ⁺	0.79±0.14
Total	0.77±0.15 [▲]	0.83±0.10 ⁺	0.86±0.13 ⁺	0.68±0.11
Ward's	0.52±0.15	0.58±0.15 ⁺	0.66±0.26 ⁺	0.44±0.09

注:▲A组与D组比较,+B组与D组比较,★C组与D组比较,*C组与A组、D组比较, $P<0.05$

2 结果

2.1 四组中轴骨骨密度的比较

B组和C组腰椎正位骨密度分别明显高于D组;B组和C组股骨近端除大转子外其他各区骨密度均分别明显高于D组,且C组尚显著高于A组,差异有显著意义($P<0.05$);同A组和D组相比,B组和C组股骨大转子和腰椎侧

位骨密度均有增加趋势。此外,C组骨密度比B组有增高趋势,但无显著差异。

2.2 部分患者血清钙、磷、ALP、BGP和晨尿HOP水平的比较

B组和C组血清BGP和晨尿HOP水平分别明显低于A组或D组($P<0.05$),但B、C组二组间无显著差异;各组间血清钙、磷、ALP水平无显著差异。

表 3 血清钙、磷、ALP、BGP和晨尿HOP水平的比较

项目	A组(n=23)	B组(n=7)	C组(n=12)	D组(n=15)
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.43±0.24	2.38±0.26	2.45±0.25	2.40±0.32
PO ₄ ³⁻ (mmol/L)	1.33±0.17	1.24±0.20	1.29±0.23	1.32±0.19
ALP(U/L)	143.8±49.5	136.5±47.9	152.3±59.0	146.1±54.7
BGP(ng/ml)	7.42±4.67	6.88±3.96 [*]	6.69±5.16 [*]	7.27±5.57
Hop/Cr(mg/mg)	29.12±7.51	22.40±8.43 [*]	23.73±7.44 [*]	28.96±8.63

注: *与A组或D组比较, $P<0.05$

3 讨论

原发性骨质疏松症和高血压病是老年人的常见病、多发病,ACEI和钙通道阻断剂(CAB)是治疗高血压病的常用药物,已为高血压患者所普遍采用,但降压药对骨量的影响尚未引起注意。最近,Hatton等^[1]体外细胞培养研究认为血管紧张素I、II是破骨细胞介导骨吸收的强效刺激剂,转换酶抑制剂(ACEI)可抑制血管紧张素I的这种刺激作用,而且血管紧张素I、II对破骨细胞刺激作用必须有成骨细胞的存在;进而认为骨组织也可能存在组织型肾素-血管紧张素系统(tRAS)。但ACEI对人体骨量的影响尚未见报道。

我们的研究显示,ACEI治疗的高血压患

者中轴骨骨密度明显高于血压正常者和CAB治疗的高血压患者,说明ACEI对骨量存在一定的保持作用。而且发现ACEI治疗时间长者的骨密度比治疗时间短者有增高趋势,似乎提示ACEI对骨量的保持作用与服用时间呈正依赖性,这一现象有待于大样本证实。同时我们还发现CAB(如心痛定)治疗的高血压患者中轴骨骨量明显低于非高血压者,此乃高血压病(包括与高肾素型和低肾素型的关系)所致抑或CAB所致有待于进一步研究。

此外,我们对部分患者血清钙、磷、ALP、BGP和晨尿HOP水平进行了测定,发现各组之间血清钙、磷、ALP水平无显著差异,ACEI治疗者血清BGP和晨尿HOP水平显著低于正

(下转第13页)

3 讨论

已知绝经后妇女因雌激素缺乏导致骨矿物质的加速丢失使骨质疏松乃至骨折的发生率均较绝经前显著增加^[4-6]。低雌激素性原发闭经患者年纪尚轻但均有显著雌激素缺乏,其骨代谢是否出现与绝经后妇女类似的改变以及与同龄妇女之间的异同之处。本研究为此作了较为全面系统的观察与分析。研究结果显示:原发闭经组患者血清 E_2 以及 CT 的水平低于对照组均有显著性意义 ($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$), 空腹尿 Ca/Cr、OPHr/Cr 比值以及血清 ALP 的水平高于对照组均出现显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。故此说明原发闭经患者体内 CT 水平低于正常健康妇女导致 CT 对骨的保护作用减弱,骨钙释放增加。从尿 Ca/Cr、OPHr/Cr 比值较正常对照组增加说明该类患者骨钙的丢失相对显著,骨吸收的作用相对较强,而血清 ALP 的水平高于对照组提示骨质吸收的同时,其骨形成也相应活跃,骨转换率加快,结合患者 BMC 的水平低于正常对照组妇女。说明其骨质吸收的速度大于其相应生成的速度,久之,原发闭经患者骨质疏松的危险性较同龄正常妇女显著增加。此外,本研究结果还显示原发闭经组患

者血清 PTH 的水平高于正常对照组但未出现显著性差异,说明该类患者骨调节激素 CT 和 PTH 的水平与绝经后妇女出现类似的情况,即骨代谢对 PTH 的放钙反应的敏感性增加,破骨作用相对显著。由于原发闭经患者年龄较轻,因此,外源性雌激素的补充对维持该类患者骨矿含量的相对稳定同样具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Milas L, et al. Rate of bone loss in normal women; evidence of accelerated trabecular bone loss after the menopause. *Eur J Clin*, 1988, 18: 529.
- 2 Horsman A, et al. The relation between bone loss and calcium balance in postmenopause. *Clin Science*, 1994, 59: 137.
- 3 Pogrud H, et al. Osteoporosis in patients with fractured femoral neck in Jerusalem. *Clin Orthop*, 1987, 124: 165.
- 4 Steinberg KK, et al. Sex steroid and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69(3): 533.
- 5 Aloia JE, et al. Risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 1995, 78: 95-100.
- 6 Riggs BL, et al. Rates of bone loss in the axial and appendicular skeletons of women: evidence of substantial vertebral bone loss prior to menopause. *J Clin Invest*, 1996, 77: 1487.

(上接第 32 页)

常者和 CAB 治疗者 ($P < 0.05$), 提示破骨细胞受到抑制。根据体外研究, 我们推测 ACEI 对骨量的保持作用, 可能和抑制局部组织型肾素-血管紧张素系统, 减缓骨转换率有关^[1]。

我们认为, ACEI 对骨量具有一定的保持作用, 更适于老年女性高血压患者, 但这一现象有待于进一步验证, 其作用机制有待于深入探

讨。

参 考 文 献

- 1 Hatton R, Stumpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol*, 1997, 152: 5.