阿托伐他汀对老年高脂血症妇女血脂和骨密度的影响

卢敏 张梦玺 曹军香

摘要:目的 观察阿托伐他汀对老年高脂血症妇女血脂和骨密度的影响。方法 66例老年高脂血症妇女随机分为观察组($n=34$)和对照组($n=32$)。观察组予阿托伐他汀 10 mg Q.N, 对照组予非诺贝特 100 mg bid, 共观察治疗 40 周。治疗前后分别测定血脂全套和骨密度(腰椎 2~4、股骨颈和大粗隆和 Ward's 区)和骨代谢指标血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素和降钙素。结果 两组治疗后较治疗前总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)均有降低且高密度脂蛋白胆固醇(HDL)升高($P<0.05$)。但观察组对 TC、HDL、LDL 的作用优于对照组($P<0.05$)。观察组腰椎 2~4、股骨颈和大粗隆的骨密度参数值较治疗前和对照组均明显增高($P<0.05$)。骨代谢各指标治疗前后差异无显著性($P>0.05$)。结论 阿托伐他汀和非诺贝特对老年高脂血症妇女均有良好的调脂作用, 阿托伐他汀调脂作用优于非诺贝特, 阿托伐他汀可增加老年高脂血症妇女的骨密度。

关键词:阿托伐他汀; 高脂血症; 老年妇女; 骨密度

The effect of atorvastatin on hyperlipidemia and bone density in old women LU Min, ZHANG Mengxi, CAO Junxiang. Department of Cardiology, Dongguan Huangjiang Hospital, Dongguan 523750, China

Abstract: Objective To investigate the effect of atorvastatin on hyperlipidemia and bone density in old women.

Methods 66 old women with hyperlipidemia were randomly classed into observation group($n=34$) and control group($n=32$). Atorvastatin 10 mg p.o. Q.N in observation group and fenofibrate 100 mg p.o. B.i.d in control group. Phase of treatment lasted for 40 weeks. Serum lipid and bone density(lumar vertebrae 2~4, proximal femur, including Neck, Troch, Ward's) were measured before treatment and after 40 weeks. Osteal-metabolize markers were tested at the same. **Results** Compared with pretherapy, serum total cholesterol(TC), triglycerides(TG), and low density lipoprotein cholesterol(LDL) were lower and high density lipoprotein cholesterol(HDL) was higher after treatment in both groups($P<0.05$). But atorvastatin was more significant than fenofibrate($P<0.05$). The parameter value of bone density at lumbar vertebrae 2~4 and proximal femur(neck and Troch) were significantly increased in observation group compared with control group and pretherapy($P<0.05$). Osteal-metabolize markers were not changed in two groups in two groups after treatment($P<0.05$). **Conclusion** Both atorvastatin and fenoberate have satisfactory regulations on hyperlipidemia in old women and atorvastatin has an advantage over feboberate. Atorvastatin may increased bone densitiy on old woman with hyperlipidemia.

Key words: Atorvastatin; Hyperlipidemia; Old woman; Bone density

他汀类药物是近年发展起来的一类新型调脂药,它具有降低血清总胆固醇和心血管事件发生率和死亡率的功效,并且它具有良好的安全性和耐受性,目前认为是治疗血脂代谢紊乱和冠心病的首选药物之一。随着研究的深入,它的非降脂作用日益

受到人们的重视,其中它与骨质疏松症的关系开始受到医药界的关注^[1]。但目前关于它对老年女性各方面的单独研究较少,笔者通过对 66 例老年高脂血症的妇女应用阿托伐他汀观察,探讨其对老年女性患者血脂和骨密度的影响。

1 材料和方法

1.1 一般资料

根据 1996 年全国血脂异常防治对策研究组制

作者单位: 523750 东莞, 东莞市黄江医院内二科(卢敏, 曹军香); 中南大学湘雅三医院心内科(张梦玺)

通讯作者: 卢敏, Email: lyming2001@163.com

订的血脂异常防治建议(《建议》)标准^[2],选择2003年1月至2004年3月的门诊老年女性患者,其中两次血清总胆固醇(TC)≥5.72 mmol·L⁻¹,三酰甘油(TG)≥1.70 mmol·L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇(LDL)≥4.16 mmol·L⁻¹,高密度脂蛋白胆固醇(HDL)女性<1.17 mmol·L⁻¹,共66例,年龄60~74岁,平均65.2±4.7岁,将符合上述标准者随机分为对照组和观察组,两组在年龄、绝经时间等方面差异无显著性,具有可比性。同时排除严重的肝肾疾患、甲状腺功能减退、内分泌疾患、类风湿关节炎和强直性脊柱炎等。两组一般资料见表1,各指标相比统计学上没有差异性(P>0.05)。

表1 两组一般情况比较

项目	观察组(n=34)	对照组(n=32)
年龄(岁)	65.1±4.5	65.4±5.0
体重指数(kg/m ²)	22.7±2.6	21.8±2.9
空腹血糖(mmol·L ⁻¹)	5.3±0.6	5.1±0.7
绝经时间(年)	17.3±10.7	17.4±11.2
高血压(例)	10	9

1.2 方法

观察组予以阿托伐他汀(阿乐)10 mg, qd; 对照组予以非诺贝特 100 mg, bid, 均口服, 连服40周, 服药前及服药后40周均于采血前禁食12 h, 肘静脉采

表2 两组治疗前后血脂情况对比(mmol·L⁻¹)

组别	例数		TC	TG	HDL	LDL
观察组	34	治疗前	6.67±0.71	4.18±0.84	0.82±0.32	3.34±0.72
		治疗后20周	4.68±0.76 [△]	2.41±0.93 ^{△△}	1.22±0.45 ^{△△}	2.53±0.78 ^{△△}
		治疗后40周	4.39±0.68 ^{△△△#}	2.36±0.90 ^{△△}	1.29±0.36 ^{△△*}	2.26±0.73 ^{△△**}
对照组	32	治疗前	6.69±0.77	4.23±0.82	0.81±0.35	3.65±0.62
		治疗后20周	5.53±0.81 ^{△△}	2.30±0.69 ^{△△#}	1.01±0.55 [△]	2.89±0.72 ^{△△}
		治疗后40周	5.28±0.71 ^{△△}	2.26±0.67 ^{△△}	1.05±0.52 [△]	2.67±0.69 ^{△△}

注:与治疗前比较,△P<0.05,△△P<0.01;与对照组同期比较,*P<0.05,**P<0.01;与同组治疗后20周比较,#P<0.05,##P<0.01

观察组与对照组治疗20周后均能降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三脂和升高高密度脂蛋白胆固醇(P<0.05),但观察组低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇降低较对照组降低更显著(P<0.05),高密度脂蛋白胆固醇升高更明显(P<0.05),40周后上述改变更加明显,但受试20周后基本趋于稳定。

2.2 两组治疗前后骨密度的变化:见表3。

表3 两组治疗前后骨密度的变化(g·cm⁻²)

类别	观察组(n=34)		对照组(n=32)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎2~4	0.786±0.082	0.831±0.075 ^{△*}	0.791±0.085	0.788±0.087
股骨颈	0.654±0.074	0.665±0.076 ^{△△**}	0.598±0.072	0.594±0.071
Ward's区	0.478±0.098	0.483±0.095	0.480±0.096	0.480±0.094
大粗隆	0.534±0.057	0.556±0.062 ^{△*}	0.541±0.080	0.539±0.021

注:与治疗前比较,△P<0.05,△△P<0.01;与对照组比较,*P<0.05,

**P<0.01

血测定用全自动生化分析仪测定TC、TG、LDL、HDL,同时测定血、尿常规、肝肾功能、空腹血糖、血钙(Ca)、血磷(P)、血碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),按放射免疫法测定血甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、降钙素(calcitonin, CT),于清晨空腹抽血,血脂各项20周时复测;同时治疗前后采用日本Aloka公司的DCX-600 E双能量X线骨密度仪,测量腰椎2~4、股骨颈和大粗隆和Ward's区骨密度。服药期间患者饮食习惯和生活方式不变,伴有高血压病或冠心病的患者继续服用不影响脂质代谢的药物,服药期间记录用药情况及不良反应。两组均每日服用氨基酸钙1000 mg,不再服用影响骨代谢的其他药物。

1.3 统计学处理

所有计量资料以均数±标准差表示,经SPSS 10.0统计软件处理,组间、组内比较用t检验,计数资料用卡方检验,P<0.05认为统计学上差异有显著性。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂情况对比:见表2。

观察组腰椎2~4、股骨颈及大粗隆的骨密度增加(P<0.05),但Ward's区的骨密度变化没有达到统计学上显著性意义(P>0.05),而对照组治疗前后无明显变化(P>0.05)。

2.3 两组治疗前后骨代谢指标比较:见表4。

表4 两组治疗前后骨代谢指标比较

项目	观察组(n=34)		对照组(n=32)	
	受试前	受试后	受试前	受试后
血钙(mmol·L ⁻¹)	2.34±0.17	2.35±0.14	2.35±0.16	2.31±0.13
血磷(mmol·L ⁻¹)	1.09±0.13	1.12±0.09	1.11±0.10	1.11±0.11
血ALP(U·L ⁻¹)	86±16	82±13	88±15	84±12
甲状旁腺素(ug·L ⁻¹)	18.6±5.7	17.5±6.5	18.3±5.9	18.7±6.1
降钙素(ng·L ⁻¹)	7.5±2.7	8.3±3.2	7.6±2.4	7.9±3.8

两组治疗前后反映骨代谢的指标如血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素及降钙素均无明显变化,观察组治疗后血甲状旁腺素和碱性磷酸酶似乎有下降的

趋势而且血降钙素似也有上升的趋势,但未达到统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 阿托伐他汀对老年高脂血症妇女血脂的作用

目前认为总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯升高和高密度脂蛋白胆固醇降低均是冠心病的主要危险因素,美国胆固醇教育计划成人治疗组第3次指南更明确提出调脂治疗的首要目标是降低低密度脂蛋白胆固醇水平^[3]。由表2证实阿托伐他汀组与非诺贝特组均能降低老年高脂血症患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇($P < 0.05$),但阿托伐他汀组低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇降低较对照组降低更显著($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇升高更明显($P < 0.05$)。与国内外相关研究结论一致^[4]。阿托伐他汀是一种组织选择性羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,竞争性抑制肝细胞胆固醇合成,增加肝细胞膜低密度脂蛋白受体数,促进肝脏对低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白的清除,此外,它也有降低甘油三酯的作用,它的降脂作用较强,可能与其活性产物对还原酶的抑制作用的 $t_{1/2}$ 较长有关。老年高脂血症患者是动脉硬化引起的冠心病、脑卒中等疾病的高危人群,应强调调脂治疗。阿托伐他汀疗效好、副作用小、安全性高^[5],是老年高脂血症患者首选的治疗药物之一。

3.2 阿托伐他汀对老年高脂血症妇女骨密度的作用

2002年Meier等^[1]在JAMA杂志发表了他们的流行病学调查结果:共入选91 611例50岁以上的患者,其中25 340例服用降脂药物,经校正体重、吸烟、服雌激素等因素后,服用他汀类组较未服组骨折危险性明显下降(OR 0.55, CI 0.44 ~ 0.69),而其他降脂药物对骨折危险性无明显影响。自此以后医学界关注他汀类与骨质疏松的关系,以后虽有陆续报道,但结果并不一致。Chung等^[6]对69例2型糖尿病患者用他汀类药物治疗14个月后发现其骨密度增加2.9%,而对照组下降了3.14%,同时治疗组股骨不同部位的骨密度也上升了0.88% ~ 2.32%。本组研究显示与治疗前相比,阿托伐他汀组腰椎2~4、股骨颈及大粗隆的骨密度增加($P < 0.05$),但Ward's区的骨密度变化没有达到统计学上显著性意义,而对照组治疗前后无明显变化;两组治疗前后反映骨

代谢的指标如血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素及降钙素均无明显变化。我们的研究结论为阿托伐他汀可增加老年高脂血症妇女的骨密度,与前者结论类似。

女性绝经后逐渐进入老年,人体机能逐渐衰老,日常生活能力下降,导致退行性疾病增多,骨质疏松症是老年性疾病之一,受外力时极易引起骨折,一旦发生则很难治愈,因此,每个人都应该预防和治疗骨质疏松。雌激素具有促进降钙素分泌和抑制破骨细胞刺激成骨细胞的作用,雌激素分泌不足,一方面使破骨细胞过于活跃,骨转换增加,另一方面则抑制甲状旁腺素的分泌,可使肾脏25羟 1α 羟化酶的活化发生障碍,造成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 合成减少,肠钙吸收减少,造成负钙平衡,骨矿含量减少,导致骨质疏松^[7]。雌激素对血脂影响是双重性的。雌激素既能降低LDL和TC,又能降低血浆酯酶的活性,故可妨碍循环血液中乳糜微粒(CM)和LDL的清除,从而使血脂升高。WHI试验结果认为对于改善绝经后症状及预防和治疗骨质疏松是应用雌激素的指征但对于预防冠心病和防止心血管事件则持否定态度^[8]。阿托伐他汀增加骨密度的主要机制可能与以下有关:抑制HMG-CoA还原酶及其下游产物如甲羟戊酸等增加成骨细胞骨形态发生蛋白- α (BMP-2)表达,促进骨形成和矿化;抑制骨髓多能干细胞的脂分化,促进骨形成,降低血清IL-6的分泌,抑制骨吸收^[9-12]。

总之,观察结果提示阿托伐他汀对老年高脂血症妇女既有良好的调脂作用,又有促进骨密度增加的作用,并且它的安全性高,结合老年妇女特有的自身特点,可推荐成为老年高脂血症妇女首选的调脂药物之一。但由于观察的样本量较少,还有等临床进一步研究。

(本论文获2006年阿乐临床有奖征文二等奖)

【参 考 文 献】

- [1] Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of fracture. JAMA, 2000, 283(24):3205-3210.
- [2] 中华心血管病杂志编委会血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3):169-172.
- [3] Cleeman JI. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA, 2001, 285:2486-2497.

(下转第575页)

(上接第 587 页)

- [4] Stein E , Stender S , Mata P , et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia : efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* , 2004 , 148(3) :447-455.
- [5] 徐亚平 , 陈文肖 . 阿托伐他汀治疗老年高胆固醇血症患者对胰岛素抵抗的影响 . *中华老年医学杂志* , 2003 , 22(4) :247.
- [6] Chung YS , Lee MD , Lee SK , et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 mellitus diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab* , 2000 , 85(3) :1137-1142.
- [7] Mauck KF , Cuddihy MT , Atkinson EJ , et al. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. *Arch Intern Med* , 2005 , 165(5) :530-536.
- [8] 赵水平 . 临床血脂学 . 长沙 : 湖南科学技术出版社 , 1997 . 82-244.

- [9] 宋纯理 , 党耕町 , 郭昭庆 , 等 . 辛伐他汀对成骨细胞骨形态发生蛋白-2 表达及碱性磷酸酶活性的影响 . *中华外科杂志* , 2002 , 40(7) :552.
- [10] Garrett IR , Esparza J , Chen D , et al. Statins mediate their effects on osteoblasts by inhibition of HMG-CoA reductase and ultimately BMP-2. *J Bone Miner Res* , 2000 , 15(suppl) :s225.
- [11] Rezaie MA , Maca T , Bucek RA , et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6 , interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2002 , 22(7) :1194-1199.
- [12] Maritz FJ , Conradie MM , Hulley PA , et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2001 , 21(10) :1636-1641.

(收稿日期 :2007-01-24)