

他汀类药物对骨质疏松症的影响研究进展

穆树林 张柳 梁春雨

中图分类号: R96 R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)08-0583-04

摘要:在人和动物模型研究表明辛伐他汀除了降低胆固醇的水平和减少缺血性心脏病发生的作用外,还可以减少骨质疏松性骨折的风险。众多学者对他汀类药物对骨代谢的影响进行了大量的实验研究,大多数研究结果都肯定了辛伐他汀具有促进骨形成和或抑制骨吸收的作用,但由于他汀类药物代谢特点及实验设计不同,也有部分实验未能得出相同的结论。进一步研究分子水平他汀类药物影响骨代谢的具体作用机制,尽早开发研制对骨骼具有高度亲和力的他汀类药物是他汀类药物能否最终用于治疗骨质疏松性骨折的关键。

关键词:他汀类药物;骨质疏松性骨折

Basic studies of the statins' effects on osteoporotic fracture MU Shulin, ZHANG Liu, LIANG Chunyu.
Department of Orthopaedic Surgery, North China Coal Medical College Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Observations in humans and in animal models have shown that statins, besides reducing cholesterol levels and ischemic heart disease, might also reduce the risk of osteoporotic fractures. A number of experiments have been performed for investigating the effects of statins on bone metabolism. Most results of these studies assert that statins can increase bone formation or inhibit bone resorption, while some other studies have obtained the different conclusion for the limitation of statins' metabolism and the different of protocol. Further investigations on the mechanism in which statins affect bone metabolism and development of new statins that are more specific for bone metabolism are crucial to whether these drugs can be used for the treatment of osteoporotic fracture.

Key words: Statins; Osteoporotic fracture

他汀类药物(statins)是最近 20 年治疗高胆固醇血症的新药,因为该药疗效显著,不良反应小,耐受性好,受到临床应用的重视和好评。近年来发现以辛伐他汀(simvastatin)为主的他汀类药物可促进成骨细胞增殖,骨形成增加,但其确切的机制尚不清楚。医学界开始高度关注该药在骨质疏松性骨折方面的应用研究,现认为他汀类药物属于 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通过抑制胆固醇合成链中的限速酶还原酶减少胆固醇合成,临床广泛应用于降低胆固醇及预防心血管疾病。与此同时,他汀类药物同样具有激活成骨细胞,促进骨合成代谢作用,并且不同浓度剂量对骨合成代谢作用也不同,这一特性为临床治疗骨质疏松骨折提供了新的思路,并成为目前研究成骨作用的一个热点。现就

其研究进展综述如下。

1 实验研究进展

1.1 体外实验研究进展

早在 1995 年,学者们在骨质疏松症研究中发现,他汀类药物能降低实验兔类固醇诱导的骨量丢失。1999 年 Mundy 等^[1]为获取促进成骨细胞分化和骨形成的物质,对 3 万种天然或人工化合物进行动物实验筛选,结果发现他汀类药物是惟一的具有激活成骨细胞,促进骨合成代谢作用的药物。随后 Sugigama 等^[2]进行了更深入的研究,在骨肉瘤细胞培养中发现辛伐他汀和洛伐他汀能激活 BMP-2 的启动子,因 BMP-2 是 BMP-家族中的一员,它对成骨细胞分化和骨形成起重要的作用,从而进一步证实了他汀类药物的成骨作用,同一实验中还发现普伐他汀对 BMP-2 的启动子无激活作用。

在国内,白宇等^[3]在观察辛伐他汀对体外培养

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2006000580)

作者单位:063000 唐山 华北煤炭医学院骨外科

通讯作者:穆树林,Email:shulin2007.happy@163.com

的人骨髓基质干细胞(Human Bone Marrows cells, hBMCs)成骨分化功能的影响,探讨其刺激成骨的作用机制中发现 $1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辛伐他汀能够促进人的骨髓基质干细胞成骨分化,此种促进作用可能与辛伐他汀增加其分化过程中相关转录因子的活性有关。蔡俊等^[4]在观察辛伐他汀成骨分化功能的影响时发现实验组与对照组比较,实验组 Cbfa 1 蛋白表达水平增高,ALP 比活性增高且骨钙素含量增加。结论 $1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辛伐他汀能够促进人骨髓基质干细胞成骨分化,此种促进作用可能与辛伐他汀增强其分化过程中相关蛋白的表达有关。余向前等^[5]通过对人的骨髓基质细胞体外发现辛伐他汀通过促进成骨细胞相关基因的表达,从而促进 hBMSC 成骨分化,同时具有抑制细胞增殖作用。

1.2 体内实验研究进展

去卵巢大鼠是体内实验应用最多的模型,关于他汀类药物成骨作用的研究,在国内外均有报道,其中国外在辛伐他汀药物的剂量使用上作了较深的研究,如 Wilkie 等^[6]的研究很小剂量($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)西立伐他汀即可提高去卵巢大鼠密质骨的强度,且显著提高骨密度、骨形成率及骨钙素的水平。

Oxlund 等^[7]以较高剂量($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 2 次)辛伐他汀干扰去卵巢大鼠 3 个月,通过检测骨生物力学、骨组织形态学及骨密度等指标发现辛伐他汀在促进大鼠骨形成增加密质骨骨密度的同时,抑制松质骨骨量的丢失。Skoglund 等^[8]观察了高剂量辛伐他汀($120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对小鼠股骨骨折愈合的影响,发现骨折愈合中期(14d),给药组骨痂量及抗压强度均高于对照组,而到骨折愈合后(21d)两者没有区别。

Sibel 等^[9]发现辛伐他汀在治疗骨折中有显著的积极影响。在辛伐他汀治疗组骨母细胞的形成和分化是增加的,新的毛细血管和钙化形成的增加说明骨折愈合速度的加快。Saraf SK 等^[10]在 21 只兔子中,使左股骨骨折并用基尔希纳氏钢丝固定。一组用辛伐他汀($120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃,另一组不附加药物作为对照组,这两组在 4、8、12 周经放射学、组织学、形态学、生物力学上评价,研究不同参数分析表明,追踪观察辛伐他汀治疗组在 4、8 周改善骨折愈合,而在 12 周统计学上差异无显著性。结论为辛伐他汀在早期增加骨折愈合过程。Adah F 等^[11]利用磷酸三钙赖氨酸给药系统在股骨损伤鼠的模型中,研究他汀类药物和万古霉素双重给药治疗骨折愈合过程中的影响时发现,持续给予他汀类药物可

以显著增加成骨活性。Skoglund B 等^[12]在一项研究中,辛伐他汀给药方式为:一种是皮下注射,另一种是直接应用于骨折局部。每日皮下注射组在各种参数方面检查对骨折没有影响,而辛伐他汀直接应用于局部在骨折愈合的生化参数方面有显著作用。

在国内郑杰、姚树生等^[13,14]通过体内给予不同剂量($10、20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药 4 周)的辛伐他汀干预去卵巢 SD 大鼠后,体外培养骨髓基质干细胞,检测其增殖及向成骨细胞分化的能力,发现辛伐他汀不能显著促进去卵巢大鼠 BMSC 增殖,但能促进去卵巢大鼠 BMSC 向成骨细胞分化和矿化,而两种剂量辛伐他汀作用效果差异无显著性。叶伟胜等^[15]对去卵巢大鼠术后间断给予辛伐他汀($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药 14 d,停药 28 d,再给药 14 d)3 个月后给予辛伐他汀组骨矿含量和骨密度均明显高于单纯手术组,骨组织形态计量学检测提示辛伐他汀具有刺激骨形成作用,但同时也有促进骨吸收作用。于顺禄等^[16]观察到他汀类药物通过促进骨组织形成与加快骨转换,能阻止去卵巢大鼠股骨下端组织的快速骨量丢失。梁春雨等^[17]亦发现辛伐他汀可显著增加大鼠股骨骨折的骨量和骨密度,具有促进骨折愈合的作用。张柳等^[18]发现辛伐他汀体内对 OVX 大鼠具有明显的促进骨形成、加快骨折愈合的作用,加速编织骨向板层骨的演变,而且与 BMP-2 的表达有显著相关性。

虽然大多数体内实验都已肯定他汀类药物具有成骨和抑制骨吸收作用,但也有一部分实验得出不同结论。如国外 Maritz 等^[19]的实验更加细致地分析了口服 12 周 3 种他汀类药物及不同剂量的辛伐他汀对正常和去卵巢大鼠骨密度及骨量的影响,结果发现,他汀类药物降低鼠的骨密度,高剂量($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的辛伐他汀同时刺激骨形成和骨吸收,而在去卵巢大鼠无类似发现,辛伐他汀对骨转换和骨代谢确实有刺激作用,但不能阻止去卵巢大鼠骨量的丢失。Hughes A 等^[20]研究在一个骨质疏松的大鼠模型中皮下注射西立伐他汀($0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和罗苏伐他汀(2 或 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)3 周,仅轻度预防皮质骨和松质骨的丢失,没有增加骨形成率,研究表明此影响不是增加骨形成而是由于抑制破骨细胞介导的骨再吸收。

Stechow 等^[21]的实验同样对辛伐他汀体内给药能否刺激骨形成能够提出了质疑,在对小鼠行去卵巢术 5 周后口服辛伐他汀($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)8 周发现,辛伐他汀既不能促进股骨皮质骨和骨小梁的形

成,亦不能增强血清中骨钙素的水平。田发明等^[22]对辛伐他汀大鼠体内给药 21 d 后观察大鼠骨量和骨髓干细胞的增殖和分化无显著改变。

所以,他汀类药物有无成骨和抑制骨吸收作用仍需进一步研究。

2 对骨形成影响的临床研究

Schoofs 等^[23]对 3469 例 55 岁以上个体的调查显示,长期服用他汀类药物患者椎骨骨折危险度降低,其中 50% 患者随用药时间的延长(超过 1 年)骨折危险度进一步降低,而服用普伐他汀和非他汀类降血脂药物者骨折发生率则降低。Rejnmark 等^[24]对 8 年间 6660 例髌骨骨折病例及 33274 例对照组病例进行回顾性临床调查,发现服用他汀类药物可降低髌骨骨折发生率,且两者之间存在量效关系。Lupattelli 等^[25]研究 40 例高胆固醇血症的绝经后妇女口服辛伐他汀($40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 2 年对椎骨和髌骨 BMD 在 8 个月和 24 个月后均有显著增加(腰椎 BMD 8 个月时增加 1.7%, 24 个月时增加 3.3%, 髌骨 BMD 8 个月时增加 1.6%, 24 个月时增加 2.7%) 而低脂饮食控制的对照组椎骨和髌骨 BMD 在 8~24 个月时均有轻微下降。Bauer 等^[26]在小样本量患者中发现他汀类药物可以减少髌骨骨折的风险,而其他降脂药物没有此作用。Wang 等^[27]、Meier 等^[28]在大量病例对照研究中发现他汀类药物对骨折愈合有促进作用。给予他汀类药物的一组患者与给予其他降脂药物或者对照组的患者相比,可以减少骨质疏松性骨折。

部分学者对他汀类药物降低骨折发生率持有异议。Ray 等^[29]对 10 年间病例资料进行回顾性队列研究,排除患有骨质疏松症、痴呆和其他严重危及生命疾病的患者后发现,与未服用药物组相比,服用他汀类药物组髌关节骨折发生率有所降低,但与服用其他降血脂药组相比,两组髌关节骨折发生率差异无显著性。Van Staa 等^[30]对英国综合医疗研究数据库进行文献统计,研究服用他汀类药物于前臂、髌关节、椎骨骨折发生率之间的关系,认为目前临床使用的他汀类药物剂量与降低骨折发生率没有相关性。

Hatzigeorgiou 等^[31]报道一项最新的回顾性荟萃分析发现,他汀类药物可降低髌部骨折的风险。然而,类似论断在前瞻性试验及随机对照研究中却未得到证实。因此,今后有必要设计大样本的随机对照的安慰剂双盲试验来进一步研究他汀类药物对骨代谢的作用。

Solomon 等^[32]回顾 339 名绝经后妇女,用药组 162 名,阴性对照组 177 名。结果显示用药组髌部 BMD 亦有增高趋势。Montagnani 等^[33]Simvastatin ($40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 30 名绝经后伴高脂血症妇女,等样本对照组,历时 1 年,脊柱、股骨、股骨颈 BMD 升高,且有脊柱 BMD > 股骨 BMD > 股骨颈 BMD 的趋势。然而, Tikiz 等^[34]前瞻观察研究 Simvastatin ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 38 名绝经后伴高脂血症妇女历时 3 个月,血清骨碱性磷酸酶(BALP)及 OCN 显著升高,CTX 无明显改变,肿瘤坏死因子(TNF- α)水平显著降低,且 TNF- α 与 BAP、OCN 呈负相关,认为 Simvastatin 具有骨合成代谢作用,但不影响骨吸收。

Pasco 等^[35]对美国东南部某一社区 1375 名妇女(其中 573 人发生过骨折,802 人未发生过骨折)的问卷调查显示,在控制了年龄、体重用药、生活方式等多种影响因素后,服用他汀类药物的妇女较未服用者股骨处 BMD 增加 3%, 股骨颈、脊柱及全身骨折的危险性明显降低约 60%。

3 问题与展望

综上所述,他汀类药物是目前已知的成骨作用较强的药物,在治疗和预防骨质疏松方面有着不可忽视的作用,其前景令人期待。但是,他汀类药物在实验研究和临床应用上也存在许多问题。首先,他汀类药物对骨代谢影响的分子水平具体作用机制尚未明确,而调节成骨细胞和破骨细胞代谢的转录因子和胞内信号传导途径均可能参与他汀类药物对骨代谢的调节。其次,完善实验设计,使体外培养体系尽量接近体内生长环境,体内实验应重点研究不同给药剂型、剂量、途径对骨代谢的影响。再次,还应提高他汀类药物的生物利用率。

虽然他汀类药物的临床应用还存在一些问题,但是随着实验技术的不断完善,临床应用经验的不断丰富,他汀类药物定会在临床骨质疏松治疗上开辟新的天地。

【参 考 文 献】

- [1] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286: 1946-1949.
- [2] Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271: 688-692.
- [3] Bai Y, Zhang L, Lv ZW, et al. The effect of simvastatin on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Chin*

- J Osteoporos, 2006, 13(6):381-384 (in Chinese).
- [4] Cai J, Zhang L, YU XQ, et al. Simvastatin promotes osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. Chin J Osteoporos, 2006, 12(4):397-400 (in Chinese).
 - [5] Yu XQ, Zhang L, Cai J, et al. Effects of simvastatin on Cbfa1, Cbfb and Osterix expressions in human bone marrow stromal cells. J Fourth MilMed Univ, 2006, 27(23):2175-2178 (in Chinese).
 - [6] Wilkie D, Bowman B, Lyga A, et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. J Bone Miner Res, 2000, 15: S549.
 - [7] Oxlund H, dalstra M, Andreassen TT, et al. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. Calcif Tissue Int, 2001, 69: 299-304.
 - [8] Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. J Bone Miner Res, 2002, 17: 2004-2008.
 - [9] Serin Kilicoglu S, Erdemli E. New addition to the statin's effect. J Trauma, 2007, 63: 187-191.
 - [10] Saraf SK, Singh A, Garbhal RS, et al. Effect of simvastatin on fracture healing—an experimental study. Indian J Exp Biol, 2007, 45(5):444-449.
 - [11] Adah F, Benghuzzi H, Tucci M, et al. Cholesterol production inhibitor (statin) increased bone healing in surgically created femoral defect in an animal model. Biomed Sci Instrum, 2007, 43: 95-103.
 - [12] Skoglund B, Aspenberg P. Locally applied Simvastatin improves fracture healing in mice. BMC Musculoskelet Disord, 2007, 8: 98.
 - [13] Zheng J, Zhang L, Yao SS, et al. Stimulation on osteoblastic differentiation in bone marrow stromal cells of rats by simvastatin administration. Chin J Osteoporos, 2006, 12(3):278-282 (in Chinese).
 - [14] Yao SS, Zhang L, Zheng J, et al. Effect of simvastatin on osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells in rats. J Fourth MilMed Univ, 2006, 27(17):1609-1612 (in Chinese).
 - [15] Ye WS, YU SL, Wang BT, et al. Stimulation of bone formation in ovariectomized rat by intermittent administration of simvastatin. Chin J Osteoporos, 2001, 21(7):428-432 (in Chinese).
 - [16] YU SL, Ye WS, Kong DC, et al. Effects of statins and biophosphonates on femur of ovariectomized rats. Chin J Osteoporos, 2002, 8(3):243-247 (in Chinese).
 - [17] Liang CY, Zhang L, Zhao WG, et al. Effects of simvastatin femoral fracture healing in rats. J Fourth MilMed Univ, 2006, 27(3):284-286 (in Chinese).
 - [18] Zhang L, Liu F, Liang CY, et al. Effects of simvastatin femoral fracture healing in ovariectomized rats. J Fourth MilMed Univ, 2007, 28(15):1372-1375 (in Chinese).
 - [19] 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: 1636-1641.
 - [20] Hughes A, Rogers MJ, Idris AI, et al. A comparison between the effects of hydrophobic and hydrophilic statins on osteoclast function *in vitro* and ovariectomy-induced bone loss *in vivo*. Calcif Tissue Int, 2007, 81: 403-413.
 - [21] Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, et al. Does simvastatin stimulate bone formation *in vivo*? BMC Musculoskelet Disord, 2003, 4: 8.
 - [22] Tian FM, Zhang L, Meng YQ, et al. Effects of simvastatin on bone mass and the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in rats. Chin J Osteoporos, 2007, 13(13):580-584 (in Chinese).
 - [23] Schoofs MW, Sturkenboom MC, van der Klift M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. J Bone Miner Res, 2004, 19: 1525-1530.
 - [24] Rejnmark L, Olsen ML, Johnsen SP, et al. Hip fracture risk in statin users—a population-based Danish case-control study. Osteoporos Int, 2004, 15: 452-458.
 - [25] Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. Metabolism, 2004, 53: 744-748.
 - [26] Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res, 1999, 14: 1404-1410.
 - [27] Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA, 2000, 283: 3211-3216.
 - [28] Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. JAMA, 2000, 83: 3205-3210.
 - [29] Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in medicated population. Inj Prev, 2002, 8(4): 276-279.
 - [30] Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. JAMA, 2001, 285: 1850-1855.
 - [31] Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int, 2005, 16: 990-998.
 - [32] Solomon DH, Finhelstein JS, Wang PS, et al. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14: 219-226.
 - [33] Montagnani A, Connelli 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. Bone, 2003, 32: 427-433.
 - [34] Tikiz C, Unlu Z, Tikiz H, et al. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects: negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters. J Bone Miner Metab, 2004, 22: 365-371.
 - [35] Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. Arch Intern Med, 2002, 162: 537-540.

(收稿日期 2008-03-11)