

绝经后骨质疏松骨量与血脂利塞膦酸钠干预的研究

林华 陈新 张咏梅 朱秀芬

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)08-0590-04

摘要:目的 研究分析绝经后骨质疏松患者骨量与血脂在利塞膦酸钠干预前后的变化。方法 120 例绝经后骨质疏松妇女,随机分为两组,利塞膦酸钠治疗组(利塞膦酸钠 5 mg/天,口服)和安慰剂对照组(安慰剂,每天 1 片),服用时间为早餐前 30 分钟与 150 ml 水同时服用,服药后 30 分钟内不能卧床,所有患者每天补充钙剂 500 mg 和维生素 D200IU。腰椎和髋部骨量双能 X 骨密度测量和血脂检测分别于治疗前和治疗 12 个月时进行。结果 两组腰椎骨密度及总胆固醇、低密度脂蛋白差值差异有显著性($P < 0.05$)。利塞膦酸钠治疗组腰椎骨密度上升值、总胆固醇及低密度脂蛋白下降值均高于安慰剂组($P < 0.05$)。股骨近端总骨密度、Ward 三角骨密度及甘油三脂、高密度脂蛋白两组间差异无显著性。结论 绝经后骨质疏松患者经利塞膦酸钠干预 1 年,腰椎骨密度显著上升,血总胆固醇和血低密度脂蛋白显著性下降。

关键词: 骨质疏松; 骨密度; 血脂; 利塞膦酸钠

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.08.010

The related variety analysis of bone mineral density and blood lipid in postmenopausal osteoporosis patients with risedronate treatment LIN Hua, CHEN Xin, ZHANG Yongmei, et al. The Center of Research for Metabolic Bone Disease, The Affiliated Drum Tower Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: **Objective** To study the variety of bone mineral density(BMD) and blood lipid in postmenopausal osteoporosis patients with risedronate treatment. **Methods** 120 postmenopausal osteoporosis patients were randomly divided into two groups, Treatment group 60 patients were treated by risedronate sodium(5 mg/tablet) and Control group 60 patients were treated by same tablets which had no risedronate sodium. All patients took one tablet per day half an hour before breakfast with 150ml water. After that, patients should not lie down within 30 minute. Before going to bed, all patients took one tablet of Calcehew D which including 500 mg calcium and 200IU VitD. The dural-energy X-ray absorptiometry was performed to measure the BMD on lumbar vertebrae and hip as well as the indexes of blood lipid was also investigated before and after 12 months of medication, respectively. **Results** The cholesterol and LDL-C of patients in Treatment group were significantly lower than those of patients in Control group($P < 0.05$), and the BMD of lumbar vertebrae of patients in Treatment group were significantly higher than those of patients in Control group; The BMD of hip and TG as well as HDL-C showed no significant difference between the two groups. The increasing values of BMD of lumbar vertebrae of patients in Treatment group was higher than those of patients in Control group and the decreasing values of cholesterol and LDL-C of patients in Treatment group were significantly higher than those of patients in Control group($P < 0.05$). **Conclusion** After risedronate sodium treatment, the BMD of lumbar vertebrae of osteoporosis patients had increased and the TC、LDL-C of these patients had decreased.

Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; Blood lipid; Risedronate sodium

基金项目: 南京市医学科重点发展基金资助项目(ZKG9913)

作者单位: 210008 南京 南京大学医学院附属鼓楼医院骨病中心

通讯作者: 林华, Email: lh2116@126.com

骨质疏松对人类生命质量的影响已超过了慢阻肺、中风等疾病,已成为当今全球仅次于心血管疾病的最具危害的慢性疾病^[1]。本研究的目的是,通过随机、双盲、平行对照,历时 1 年的研究,观察绝经后骨质疏松治疗中利塞膦酸钠对骨量和血脂的影响。

1 材料和方法

1.1 对象

120 例绝经后骨量减少或骨质疏松妇女,年龄 47~75 岁,除外继发性骨质疏松症及严重疾病患者,所有入选患者 6 个月内均未服用影响骨代谢的药物。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗:120 例患者经疾病及相关诊治情况告知,签订知情同意后随机分为两组:利塞膦酸钠治疗组 60 人,平均年龄 64.8 ± 5.7 岁;安慰剂对照组 60 人,平均年龄 65.1 ± 5.2 岁。利塞膦酸钠治疗组,服用利塞膦酸钠 5 mg/片(安徽华信制药),每次 1 片,每日 1 次,早餐前 30~60 分钟与 150 ml 水同时服用,服药后 30 分钟内不卧床;安慰剂对照组 59 人,服用相同外形的安慰剂,方法同上。两组人群均同时服用凯思立 D(元素钙 500 mg + 维生素 D200IU,挪威奈可明制药)每日 1 片,睡前服用。

1.2.2 骨密度测定:双能 X 线骨密度仪(Lunar-dpxIQ,GE)测定腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、三角区、大转子及髁部总量的骨量。分别于治疗前和治疗 12 个月时测量。

1.2.3 血三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)测定:禁食 12 h 后于次日清晨抽静脉血,2 h 内采用全自动生化分析仪(日本日立全自动生化分析仪 7600-020)检测。分别于治疗前和治疗 12 个月时测量。

1.2.4 随访:本研究为随机、双盲、平行对照,历时 1 年。所有患者每 3 个月随访 1 次。

1.2.5 统计学处理:各项参数行 SPSS 软件处理,以均数 ± 标准差表示,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 差异有显著性。

2 结果

2.1 入组与随访

利塞膦酸钠治疗组:入组 60 人,最终随访 57 人,随访率 95%,1 人既往有胃溃疡病史,因担心而放弃,另 2 人因服药时自觉有胃肠道不适而中断。

安慰剂对照组:入组 60 人,最终随访 59 人,随访率 98%,1 人在研究 9 个月时发生腰椎脆性骨折,需卧床治疗而停药。

2.2 基线比较

干预前两组一般情况及基线指标的比较,年龄、身高、体重、血脂等一般情况及腰椎、股骨颈、Wards 区及粗隆等部位 BMD 差异均无统计学意义,两组对象基本情况构成具有可比性。

2.3 治疗 1 年后,各组骨量、血脂的变化情况

2.3.1 利塞膦酸钠治疗组及安慰剂组经利塞膦酸钠治疗 12 个月结果显示,两组腰椎骨密度及总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇差异有显著性,利塞膦酸钠治疗组腰椎骨密度高于安慰剂组,总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇均低于安慰剂组;股骨近端总骨密度、Ward 三角骨密度及三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇两组间差异无显著性。见表 1。

表 1 各组患者治疗后 BMD 及血脂情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	利塞膦酸钠 治疗组(I 组)	安慰剂组 (II 组)
L ₂₋₄ BMD(g/cm ²)	0.881 ± 0.132	0.824 ± 0.138 *
Ward 三角 BMD(g/cm ²)	0.557 ± 0.132	0.539 ± 0.13
左侧股骨近端总 BMD(g/cm ²)	0.756 ± 0.138	0.745 ± 0.121
TG(mmol/L)	4.89 ± 1.18	5.29 ± 0.95 *
LDL-C(mmol/L)	2.59 ± 0.69	2.85 ± 0.66 *
HDL-C(mmol/L)	1.64 ± 0.42	1.67 ± 0.46
TG(mmol/L)	1.52 ± 0.50	1.71 ± 1.03

注: * $P < 0.05$

2.3.2 利塞膦酸钠治疗组及安慰剂组治疗前后的骨密度及血脂差值比较见表 2,两组腰椎骨密度及总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇差值差异有显著性,利塞膦酸钠治疗组腰椎骨密度上升值高于安慰剂组,总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇下降值均高于安慰剂组;股骨近端总骨密度、Ward 三角骨密度及三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇两组治疗前后差值间差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2 治疗前后两组患者 BMD 及血脂差值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	利塞膦酸钠 治疗组(I 组)	安慰剂组 (II 组)
L ₂₋₄ BMD(g/cm ²)	0.050 ± 0.067	-0.005 ± 0.086 *
Ward 三角 BMD(g/cm ²)	0.056 ± 0.114	0.037 ± 0.124
左侧股骨近端总 BMD(g/cm ²)	0.030 ± 0.074	0.011 ± 0.085
TG(mmol/L)	-0.21 ± 0.82	0.01 ± 0.67 *
LDL-C(mmol/L)	-0.02 ± 0.76	0.26 ± 0.63 *
HDL-C(mmol/L)	-0.17 ± 0.38	-0.14 ± 0.45
TG(mmol/L)	0.10 ± 0.79	0.08 ± 0.64

注: * $P < 0.05$

3 讨论

3.1 双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松

利塞膦酸钠是近年来推出较阿仑膦酸钠更新的一种双膦酸盐,在结构上它和阿仑膦酸钠类似,也含有“氮”元素,对骨吸收和骨矿化的抑制比为1000:1,几乎不影响骨矿化,可以连续使用。循证医学研究表明,利塞膦酸钠是一种安全有效的骨质疏松治疗药物,能明显提高腰椎和髋部骨密度,显著降低脊柱骨折的发生率^[2-4]。针对应用利塞膦酸钠3~5年的绝经后妇女髂骨组织学病理研究表明,利塞膦酸钠治疗后患者的骨骼矿化状况和骨组织结构得到明显改善,骨密度显著提高,抗骨折能力明显加强;利塞膦酸钠在继发性骨质疏松及男性患者的治疗中亦有满意的疗效,利塞膦酸钠治疗骨质疏松在缓解骨痛、提高骨密度均疗效确切,且有良好的顺应性^[3]。

3.2 二膦酸盐与脂代谢

Ylito 等^[5]发现二膦酸盐还具有降低血脂抑制动脉硬化进展的作用。依屈膦酸盐、帕米膦酸盐和氯替膦酸盐可抑制动脉钙化、脂质聚集和纤维化^[6]。二膦酸盐还作用于胆固醇生物合成路径的酶——法尼基二磷酸合成酶,通过抑制破骨细胞中的这种酶,可使破骨细胞失活^[7]。Luegmayr 等^[8]研究了破骨细胞与胆固醇的关系,证明了破骨细胞依赖于脂蛋白来调节细胞内的胆固醇水平,而这种调节过程控制破骨细胞的形成和生存。高脂血症可能通过提高破骨细胞的骨吸收功能而导致骨质疏松^[9]。本研究结果显示,利塞膦酸钠治疗组的腰椎骨密度较安慰剂组明显升高,总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇较安慰剂组明显降低。与 Yamaguchi 等^[10]提出的,他汀类调脂药、二膦酸盐都可引起骨量增加,而且可降低低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇一致。

3.3 血脂与骨密度的相关性

血脂与骨密度的相关性研究近年来受到各方关注,但研究结果不一。我们在先前的总结分析表明:血脂浓度和骨密度之间的负性相关说明高脂血症对骨代谢具有负面效应,除了绝经和年龄的增长,冠心病的其他危险因素如动脉粥样硬化、血脂代谢异常、氧化等均与低骨密度有关^[11]。Samelson 等^[12]研究了血清胆固醇对骨密度的长期影响,结果显示,男性和女性总胆固醇与任一测量的骨骼位点的骨密度之间没有重要联系。另外两项研究发现,血脂各项指

标与骨密度之间无相关性^[13,14]。Adami 等^[15]研究结果显示,不管男性还是女性,血脂与骨密度均有关,低密度脂蛋白胆固醇及总胆固醇增高的绝经后女性比正常血脂的绝经后女性更易引起骨量减少^[16,17]。高低密度脂蛋白胆固醇和低高密度脂蛋白胆固醇与低骨密度有关,调脂治疗与骨重建和动脉粥样硬化形成过程均有关,这可以部分解释为什么血脂异常的患者同时患有骨质疏松和动脉粥样硬化,但就目前的证据而言,将这两种疾病联系起来下个结论还为时过早^[18]。Joanna 等^[19]发现绝经后妇女腰椎和全身骨量与其总胆固醇和低密度脂蛋白呈负相关。

综上所述,骨质疏松抑骨吸收药物的不断开发,不仅提高的临床疗效,而且改善了患者的耐受性^[20]。利塞膦酸钠作为一种新型双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松,不仅可显著增加腰椎骨密度,同时可有效降低低密度脂蛋白及总胆固醇。对那些绝经后骨质疏松同时并有高脂血症妇女的疾病治疗有较好的作用。

【参 考 文 献】

- [1] International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. Lyon: International Osteoporosis Foundation 2003:1-3.
- [2] Michael R McClung, Michael A Bolognese, Farhad Sedarati, et al. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. Bone 2009;44:418-422.
- [3] 林华,包丽华,李滨,等. 利塞膦酸钠干预绝经后妇女骨量的研究. 中国骨质疏松杂志 2007;13:727-731.
- [4] 林华,包丽华,韩祖斌,等. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志,2004;10:77-79.
- [5] Ylito R, Syvala H, Tuohimaa P, et al. Suppression of immunoreactive macrophage in atheromatous lesions of rabbits by clodronate. Pharmacol Toxicol 2002;90:139-143.
- [6] Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. Gen Pharmacol 2000;35:278-296.
- [7] Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep 2003;5:65-74.
- [8] Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol-lipoproteins. Cell Death Differentiation 2004;11(Suppl 1):S108-S118.
- [9] Tintut Y, Morony S, Demer LL, et al. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cell ex vivo. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology 2004;24(2):e6-10.
- [10] Yamaguchi T, Sugimoto T. Osteoporosis and vascular calcification. Clinical calcium 2002;12(8):1089-1093.

(上接第 592 页)

- [11] 张咏梅 ,林华 .冠心病和骨质疏松 .中国骨质疏松杂志 ,2005 , 11(2) 266-268 .
- [12] Samelson EJ , Cupple LA , Hannan MT , et al . Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women . Bone 2004 34 : 557-561 .
- [13] Solomon DH , Avorn J , Canning CF , et al . Lipid levels and bone mineral density . The American journal of medicine ,2005 ,118(12) : 1414-1424 .
- [14] Wu LY , Yang TC , Kuo SW , et al . Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan . Endocrine research ,2003 ,29 (3) 317-325 .
- [15] Adami S , Braga V , Zamboni M , et al . Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men . Calcified tissue international 2004 72(2) :136-142 .
- [16] Orozco P . Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein(a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal

overweight women . European journal of epidemiology 2004 ,19(12) : 1105-1112 .

- [17] Doli A , Bruschi F , Cesana B , et al . Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women . Obstetrics and gynecology 2003 ,102 922-926 .
- [18] McFarlane SI , Muniyappa R , Shin JJ , et al . Osteoporosis and cardiovascular disease : brittle bones and boded arteries , is there a link ? Endocrine 2004 23(1) :1-10 .
- [19] Joanna Makovey , Jian Sheng Chen , Chris Hayward , et al . Association between serum cholesterol and bone mineral density . Bone 2009 44 :208-213 .
- [20] Langsetmo LA , Morin S , Richards JB , et al . Effectiveness of antiresorptives for the prevention of nonvertebral low-trauma fractures in a population-based cohort of women . Osteoporos Int 2009 20 283-290 .

(收稿日期 2009-04-14)