

云克联合辛伐他汀治疗类风湿性关节炎 骨质疏松疗效观察

刘爱学 王慧凤 李中文 赵嘉英 杨兆文 王小娟 刘健

中图分类号: R544.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)04-0340-04

摘要: 目的 探讨辛伐他汀联合云克对类风湿性关节炎(RA)患者骨密度(BMD)的变化和骨质疏松(OP)的影响。方法 选择115例RA伴骨质疏松(OP)患者,随机分为治疗组(58例)和对照组(57例)2组。治疗组给予云克(锍⁹⁹-亚甲基二磷酸盐)和辛伐他汀联合2种缓解疾病的抗风湿性药物(DMARD)。对照组给予2种常规DMARD药物治疗。治疗周期6月。比较两组患者治疗前、治疗后6个月血脂(TC、LDL-C)、碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷、肝肾功能、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)等指标。测量患者治疗前后腰椎骨密度和非优势桡骨骨密度(BMD)。结果 云克联合辛伐他汀治疗组患者骨代谢指标ALP治疗前后有明显变化,腰椎和桡骨骨密度(BMD)增加,差异有统计学意义 $P < 0.05$ 。对照组患者治疗前后ALP无变化,BMD有下降。结论 常规剂量的辛伐他汀联合云克治疗能增加RA患者BMD,改善患者的OP。

关键词: 辛伐他汀; 云克; 类风湿性关节炎; 骨密度; 骨质疏松

The efficacy observation of the treatment of rheumatoid arthritis using Yunke combined with simvastatin LIU Aixue¹, WANG Huifeng², LI Zhongwen¹, et al. 1 Department of Rheumatology, 2 Department of Nursing, the First Hospital of Qinghuangdao, Qinghuangdao 066000, China
Corresponding author: LIU Aixue, Email: 9hdlax@163.com

Abstract: Objective To explore the influence of combined use of Yunke and simvastatin for bone mineral density and osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** One hundred and fifteen patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis were randomly divided into treatment group (58 cases) and control group (57 cases). The patients in treatment group were administered with Yunke (Te-99), simvastatin, and 2 anti-rheumatoid drugs. The patients in control group were administered with 2 common-used anti-rheumatoid drugs. The time course of the treatment was 6 months. Blood levels of TC, LDL, ALP, calcium, phosphate, CRP, RF, and ESR were determined before and after the treatment. Bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and the non-dominant forearm bone were also examined before and after the treatment. **Results** The ALP level, a bone metabolic parameter, was significant altered in patients of Yunke combined with simvastatin treatment group before and after the treatment. BMDs in the lumbar spine and the radius were increased with statistic difference ($P < 0.05$). ALP level was not changes in the patients of control group before and after the treatment. BMD was decreased in these patients. **Conclusion** Treatment with common dose of simvastatin combined with Yunke can increase BMD of RA patients, and ameliorate their osteoporosis.

Key words: Simvastatin; Yunke; Rheumatoid arthritis; Bone mineral density; Osteoporosis

基金项目: 河北省秦皇岛市科技局 2008 年度科研指导项目

作者单位: 066000 秦皇岛, 河北省秦皇岛市第一医院免疫科(刘爱学、李中文、赵嘉英、杨兆文、刘健), 护理部(王慧凤), 综合科(王小娟)

通讯作者: 刘爱学, Email: qhdlax@163.com

临床发现许多类风湿关节炎(RA)患者多部位骨量丢失较明显,骨质疏松(OP)发生率较高。其骨密度(BMD)的降低和OP的发生较健康对照人群增加2倍^[1],并且炎症活动与骨代谢相关联,常用的非甾体类抗炎药虽然在一定程度上能减轻关节肿痛,但对控制类风湿活动和阻止骨破坏不起作用。常规的改善病情抗风湿药(DMARD)虽然可以缓解临床症状,但是对患者的骨量丢失、骨质破坏以及OP无治疗作用,难以解决临床症状与骨破坏分离现象^[1]。对RA继发OP治疗上尚无特效药,临床一直在积极寻找的有助于骨重建的因子解决类风湿关节炎患者骨密度(BMD)下降问题。近年国内外许多研究表明他汀类药物的作用具有多效性:调节血脂和免疫功能,具有治疗RA的作用,同时可修复骨的显微结构,使骨强度得以加强,具有增加骨密度的作用^[2]。近年来临床广泛应用云克(钆-亚甲基二膦酸盐注射液;⁹⁹Tc-MDP)治疗RA疗效较好。报道云克对破坏的软组织和软骨有修复作用,并且对骨、骨关节和滑膜组织具有良好的靶向性,云克具有抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收,增强成骨细胞活性,促进新骨形成外,还调节人体自身免疫功能,调节人体内分泌,从而治疗自身免疫性疾病引起的骨质疏松^[3]。

本文意在探讨常规剂量辛伐他汀联合云克对类风湿性关节炎患者BMD和OP的治疗作用,为治疗类风湿性关节炎并发OP寻找另一把金钥匙。

1 对象与方法

1.1 2组患者一般临床资料

入选标准:2007年至2009年在我院门诊及住

院就诊的RA合并骨量减少和继发骨质疏松症患者115例,年龄21~55岁;其中治疗组58例,男24例,女34例;对照组57例,男23例,女34例。入选患者均符合1987年美国风湿病年会上修订的RA诊断标准;骨量减少和骨质疏松症诊断标准为世界卫生组织WHO1994年制定的诊断标准。采用美国GE公司的Prodigy型双能X线骨密度仪,测量患者腰椎和非惯用上肢桡骨远端骨矿物质密度(骨密度BMD)水平变化,取平均值。两组受试者在年龄、性别、病程和治疗前精确骨密度及体质量指数上差异均无显著性, P 均 >0.05 。炎症指标ESR、CRP、RF和生化指标ALT、AST、BUN、Cr、TG、LDL、HDL和血清钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)差异均无显著性, P 均 >0.05 。

排除标准:近6个月内曾接受骨质疏松药物治疗(不包括补钙)者;长期使用可能影响骨钙代谢的药物者;维生素D缺乏者;严重肝肾功能不全;使用过性激素、甲状旁腺激素、绝经女性、除外长期卧床、原发性骨质疏松、服用糖皮质激素(如强的松 $>5\text{mg/日}$)和患有甲状腺、甲状旁腺疾病患者。

表1 2组患者治疗前一般临床资料比较

	治疗组(58例)	对照组(57例)	P值
病程(年)	2.57±1.50	2.56±1.48	0.88
年龄(岁)	46.8±5.2	46.7±4.1	0.89
体重(kg)	57.7±12.4	57.8±12.3	0.53
体重指数(kg/m ²)	26.7±3.6	26.0±2.87	0.57
桡-BMD(g/cm ²)	0.598±0.061	0.610±0.061	0.89
腰-BMD(g/cm ²)	0.618±0.061	0.619±0.062	0.89

表2 2组患者治疗前后生化结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别与时间		钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	ALP (U/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
治疗组	治疗前	2.25 ± 0.14	1.13 ± 0.12	96.15 ± 22.16	3.86 ± 0.06	5.42 ± 0.96
	治疗后	2.29 ± 0.15	1.14 ± 0.13	41.23 ± 18.16 *	1.12 ± 0.041 *	3.16 ± 0.42 *
对照组	治疗前	2.27 ± 0.14	1.13 ± 0.13	72.11 ± 0.061	2.61 ± 0.062	5.38 ± 1.06
	治疗后	2.34 ± 0.14	1.14 ± 0.15 *	71.51 ± 22.61	2.58 ± 0.26	5.30 ± 0.49

注:治疗组治疗后与治疗前比较* $P<0.05$

表3 2组患者治疗前后炎症指标和BMD比较

	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰-BMD(g/cm ²)	0.615±0.061	1.123±0.046*	0.616±0.063	0.601±0.046
桡-BMD(g/cm ²)	0.587±0.061	1.128±0.061*	0.616±0.062	0.590±0.045
ESR mm/h	86.7±2.0	32.5±1.8*	75.3±1.06	47.5±1.6*
CRP mg/L	69.1±1.5	14.1±0.7*	67.9±1.5	38.1±0.7*
RF IU/ml	78.2±1.4	31.2±1.1*	74.8±1.4	52.4±1.1*

注:治疗后与治疗前比较* $P<0.05$

1.2 治疗方法

治疗组在2种DMARD药物治疗基础上加用云克(成都云克药业公司生产)5ml/d(连续静脉输注20d),6个月内不再用云克;辛伐他汀(鲁南贝特制药厂生产)20mg/d。对照组2种DMARD药物治疗。治疗周期6个月。两组患者基础治疗:1种非甾体抗炎药(双氯酚酸钠或美洛昔康)口服2~3月

后停药;口服钙尔奇 D 600 mg/d 6 个月。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前、治疗后 6 个月血脂(TC、LDL-C)、碱性磷酸酶、血钙、血磷、肝肾功能、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)等指标。入选以骨密度低于整体成年人的骨峰值的平均值 - 1.0 个标准差(T 值 ≤ -1.0)。不良反应监测:2~3 周检测患者血常规、尿常规、肝肾功能。

1.4 统计方法

统计学分析采用 SPSS11.0 软件包处理,临床指标及实验室指标治疗前后采用配对 *t* 检验,组间均数比较和治疗前后数据比较均采用 *t* 检验,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果

治疗 6 个月后显示,云克联合辛伐他汀治疗组患者生化指标 TG、LDL-C 和骨合成指标 ALP 治疗前后有明显变化,腰椎和桡骨骨密度(BMD)增加,差异有统计学意义 $P < 0.05$ 。对照组患者治疗后 ALP 较治疗前有下降,BMD 有增加,但均无统计学意义 $P > 0.05$ 。治疗前后生化指标变化两组治疗前后血清钙、磷均无明显变化,治疗组钙略有上升。两组治疗后炎性指标 ESR、CRP、RF 变化较治疗前均下降显著,且治疗组较对照组各值变化有显著差异 $P < 0.05$ 。结果提示,常规剂量的辛伐他汀联合云克治疗能增加 RA 患者 BMD,改善患者的骨质疏松。

2.2 不良反应

治疗组 3 例、对照组 2 例患者因肝功能明显异常中途退出观察。未见肌痛和肌溶解现象。

3 讨论

类风湿关节炎患者的骨质疏松(OP)较健康对照人群增加 2 倍^[1],因此类风湿关节炎患者继发骨密度降低是个不容忽视的问题,尤其是病程长、病情重、关节受损较重和长期卧床的患者,其 OP 更加严重。RA 患者的 OP 不同于原发性 OP,许多治疗原发性 OP 的药物对其效果不佳,而目前治疗 RA 的 DMARD 药物对其 OP 无改善,难以解决临床症状与骨密度下降、骨破坏分离现象^[1]。研究提示生物制剂可能改善 RA 患者的 OP,但价格昂贵不能被临床普遍应用。而“云克”对炎症介质白细胞-1(IL-1)的产生有抑制作用,从而抑制前列腺素 E 和组织胺的产生和释放,发挥消炎镇痛作用;此外对骨的生成

区和具有炎症的骨关节部位具有明显的靶向性;能明显抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收,因而能修复因长期病情发展和恶化造成破坏的骨组织,且能治疗骨质疏松,使不可逆转的顽症逆转,恢复骨关节功能^[3]。近年国内外许多研究表明他汀类药物对 RA 疗效较好,尤其是对难治性 RA 合并骨质疏松患者他汀类药物可能有独特疗效,具有刺激骨质形成及抑制骨质吸收的骨保护作用^[4]。在治疗 RA 的同时并对患者的骨密度有逆转的可能^[5]。辛伐他汀的作用可能在骨合成代谢中发挥有益作用。除此直接作用外,他汀类药物不仅可以调节 RA 患者的免疫功能,还可能通过促进血管形成和抑制炎症作用,下调炎性指标,抑制骨吸收,增加 RA 患者 BMD,改善患者的 OP,影响病情活动导致的骨密度降低与关节破坏形成的恶性循环,间接发挥增强骨形成作用。

研究结果显示,常规剂量的辛伐他汀联合云克不仅可以调节 RA 患者的免疫功能,下调炎性指标 ESR、CRP、RF,还可以增加 RA 患者 BMD,下调 ALP 水平,改善患者的 OP。因此这类药物可能正是人们一直在积极寻找的有助于骨重建的因子。

“云克”的载体二磷酸盐通过螯合金属离子可降低若干金属蛋白酶的活性,使软组织的破坏受抑制,对破坏的软组织和软骨有修复作用。而二磷酸盐对骨、关节和滑膜组织具有良好的靶向性,能抑制破骨细胞的活性,抑制骨的吸收。当“云克”被骨吸收后,由于它的 P-C-P 键结构稳定,能抑制磷酸钙结晶的形成,延缓磷灰石结晶聚集成大块晶体,使关节变形延迟,同时抑制破骨细胞的活性,防止羟基磷灰石结晶溶解,抑制骨的吸收^[3]。研究证实他汀类药物具有刺激骨质形成及抑制骨质吸收的骨保护作用^[4]。他汀类药物抗 OP 的作用机理可能为:①抑制 3-羟 3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶及其下游代谢产物的活性;补充 HMG-CoA 还原酶的直接产物及下游产物牛儿焦磷酸,促进成骨细胞骨形态生成蛋白-2(BMP-2)基因表达;②直接刺激成骨细胞合成 BMP-2,增加 BMP-2 基因启动子数量和活性;③抑制骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化并促进其向成骨细胞分化;④可能通过抑制炎症作用、降低血清 IL-6 分泌水平,抑制骨吸收;⑤激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径。MAPK 途径激活能诱导成骨细胞热休克蛋白 27(具有调节细胞增生的功能)表达,从而促进成骨细胞形成;⑥抑制蛋白质异戊二烯化和磷脂酰肌醇-3 激酶,上调成骨细胞血管内皮生长因子表达,诱导成骨细胞分化;⑦

上调钙周期蛋白表达,调节成骨细胞增殖和骨钙素活性;⑧可能通过抑制真核细胞内主要的调节蛋白酶蛋白酶体而产生促骨形成作用。提示他汀类药物可能具有更明显的促进成骨细胞合成和抗骨吸收作用。辛伐他汀的作用可能在骨合成代谢中发挥有益作用。

多年来类风湿关节炎患者骨关节受损、骨侵蚀以及关节周围和全身的骨质疏松和骨折的危险增加问题严重影响着患者生活质量,并且一直困扰着临床医师。因此,探寻类风湿关节炎患者骨密度变化规律,早期给与有效药物干预,尽早防治类风湿关节炎患者的骨质疏松情况,这对提高类风湿关节炎患者的生活质量有着重要的作用。

(上接第354页)

发早白,耳鸣耳聋,齿落发脱,健忘痴呆,舌淡红或淡暗、脉沉尺弱无力。

证候分析:肾所藏之精,是机体生命活动之本,能生髓、养骨、并主持人体的生长繁殖。由于先天禀赋不足,或房事过度,或老年体衰、肾的精气亏损,或因久病耗损、后天失养皆可致肾精亏虚。肾精不足,骨髓生化乏源,骨失所养,故见腰背疼痛,腰膝酸软,下肢痿弱,兼疲乏无力,骨质不坚故易骨折;肾主生长生殖,肾精(气)亏虚故生殖机能减退,早衰,发早白;肾主发,齿为骨之余,肾精亏虚,故见齿落发脱;肾主骨通于脑,肾精不足,脑髓空虚,故见健忘痴呆;舌淡红或淡暗、脉沉尺弱无力为肾精不足之征象。

【参 考 文 献】

[1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出

【参 考 文 献】

- [1] 张江林. 类风湿关节炎的骨质疏松研究进展. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(8): 503-505.
- [2] Schlienger RG, Meier CR. HMG2CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture. Drugs Aging, 2003, 20(10): 321-336.
- [3] 杨南萍. 99Tc-亚甲基二膦酸盐的临床新应用. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(12): 752-754.
- [4] 吴志明, 栗树伟, 王东. 他汀类药物与骨质疏松症. 国际骨科学杂志, 2007, 28(2): 87-88.
- [5] Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest, 1999, 104: 1363-1374.

(收稿日期: 2010-11-15)

版社, 2002: 355-358.

- [2] 谢强. 中医骨病学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 121-123.
- [3] 刘庆思. 中西医结合诊治骨质疏松症. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 88-89.
- [4] 刘峰, 梁翔, 彭太平. 中医药辨证治疗骨质疏松症 128 例. 实用中西医结合临床, 2005, 5(4): 52.
- [5] 葛继荣, 陈可, 王和鸣. 原发性骨质疏松症的中医辨证分型研究. 福建中医学院学报, 2005, 15(1): 9-11.
- [6] 梁翔, 刘峰. 彭太平治疗骨质疏松症经验. 江西中医药, 2006, 37(279): 5-6.
- [7] 方朝晖, 耿家金, 张有志, 等. 1000 例老年性骨质疏松症证候分布与组合规律研究. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(5): 15-17.
- [8] 李中万, 庄洪, 李钊, 等. ET-NO 与绝经后骨质疏松症中医证型关系的临床初探. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(1): 5-8.

(收稿日期: 2010-11-15)

云克联合辛伐他汀治疗类风湿性关节炎骨质疏松疗效观察

作者: [刘爱学](#), [王慧凤](#), [李中文](#), [赵嘉英](#), [杨兆文](#), [王小娟](#), [刘健](#)
作者单位: [刘爱学, 李中文, 赵嘉英, 杨兆文, 刘健\(河北省秦皇岛市第一医院免疫科, 秦皇岛, 066000\)](#),
[王慧凤\(河北省秦皇岛市第一医院护理部, 秦皇岛, 066000\)](#), [王小娟\(河北省秦皇岛市第一医院综合科, 秦皇岛, 066000\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17(4)

参考文献(5条)

1. [Plotkin LI;Weinstein RS;Parfitt AM](#) Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin[外文期刊] 1999
2. [吴志明;栗树伟;王东](#) 他汀类药物与骨质疏松症 2007(02)
3. [杨南萍](#) 99Tc-亚甲基二膦酸盐的临床新应用 2003(12)
4. [Schlienger RG;Meier CR](#) HMG2CoA reductase inhibitors in osteoporosis;do they reduce the risk of fracture 2003(10)
5. [张江林](#) 类风湿性关节炎的骨质疏松研究进展 2005(08)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201104014.aspx