

· 药物研究 ·

他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者骨钙素和骨密度影响的系统评价

姚银辉 陈慧慧 鲁澄宇

中图分类号: R683.42 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0263-06

摘要: 目的 系统评价他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者骨钙素和骨密度的影响。方法 计算机检索 Cochrane、pubmed、EMbase、CBM、CNKI,检索时间为从建库至2011年8月。评价质量及提取资料后,采用 RevMan 5.1 软件对数据进行 Meta 分析。结果 纳入随机对照试验的文献数7篇,共453例,Meta 结果显示,对骨钙素的影响[MD = 0.26, 95% CI(0.06, 0.46)],腰椎骨密度的影响[MD = 0.22, 95% CI(0.05, 0.40)],股骨颈骨密度的影响[MD = 0.04, 95% CI(-0.05, 0.13)],Wards 三角区骨密度的影响[MD = 0.06, 95% CI(0.02, 0.09)],大转子骨密度的影响[MD = 0.03, 95% CI(-0.00, 0.07)],髌骨骨密度的影响[MD = 0.02, 95% CI(-0.02, 0.07)]。结论 他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者的治疗还是有一定的疗效,但由于文献质量方面不太理想,尚需更多高质量的随机对照试验提供依据。

关键词: 他汀类药物; 糖尿病; 骨质疏松; meta 分析

The effect of statins on BGP and BMD of diabetic osteoporosis patients: A systematic review YAO Yinhui, CHEN Huihui, LU Chengyu. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Dongguan 523820, China

Corresponding author: LU Chengyu, Email: gdmclu@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To systematically evaluate the effect of statins on bone gla protein (BGP) and bone mineral density (BMD) of diabetic osteoporosis (DOP) patients. **Methods** PubMed, EMbase, Cochrane, CBM, and CNKI database were researched. The time for research was from the beginning of database establishment to August 2011. The Meta analysis was performed using RevMan 5.1 software after the quantity evaluation and obtaining the materials. **Results** Seven papers of randomized controlled trial involving 453 patients were included. The influences on BGP [MD = 0.26, 95% CI(0.06, 0.46)], BMD of the lumbar spine [MD = 0.22, 95% CI(0.05, 0.40)], femoral neck [MD = 0.04, 95% CI(-0.05, 0.13)], Ward's triangle [MD = 0.06, 95% CI(0.02, 0.09)], trochanter [MD = 0.03, 95% CI(-0.00, 0.07)], and total hip [MD = 0.02, 95% CI(-0.02, 0.07)] were showed by Meta-analysis, respectively. **Conclusion** Statins have definite efficacy for the treatment of DOP. However, due to unsatisfied paper quality, more RCTs with high quality are needed.

Key words: Statins; Diabetes; Osteoporosis; Meta-analysis

糖尿病性骨质疏松(Diabetic Osteoporosis, DOP)是指糖尿病并发骨量减少,骨组织显微结构受损,骨脆性增加,易发生骨折的一种全身性代谢疾

病。目前对此疾病的发生机制研究尚未阐明。他汀类(statins)即 HMG-CoA 还原酶抑制剂,广泛用于高脂血症的治疗以及并发冠状动脉硬化,中风和外周动脉硬化的一种处方药。众多研究表明他汀类药物对局部缺血、癌症、糖尿病、骨质疏松症等都有较好疗效^[1]。因此他汀类药物对于 DOP 的治疗成为研究热点。但是目前他汀类药物对 DOP 的临床研究仅仅局限于小样本,故本文对国内外有关他汀类

基金项目: 广东省自然科学基金(7009932)

作者单位: 523820 东莞,广东医学院药理教研室 姚银辉

陈慧慧合并第一作者

通讯作者: 鲁澄宇, Tel: 13828216995 Email: gdmclu@yahoo.com.cn

药物对糖尿病性骨质疏松患者的随机对照试验(RCTs)进行 meta 分析,旨在为临床研究提供更多更可靠的临床证据。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验(Randomized controlled trials, RCTs)。文种限定为中文和英文

1.1.2 研究对象

纳入标准:①符合 1997 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准或 WHO 1998 年糖尿病诊断标准的糖尿病患者;②符合 1994 年 WHO 骨质疏松症的诊断标准。

排除标准:未涉及随机分组,缺乏对照组和提供资料不全者。

1.1.3 干预措施

试验组采用他汀类任何一种药物 12 周以上,不论剂量大小。对照组为安慰剂,允许采用钙剂或降血脂药物。

1.1.4 结局测量指标

骨钙素,骨密度包括股骨颈、粗隆、Wards 三角区、大转子、髌骨和腰椎 1~4。

1.2 文献检索与筛选

1.2.1 数据库

计算机检索 Cochrane、pubmed、EMbase、CBM、CNKI。中文检索词包括糖尿病、骨质疏松、他汀、HMG-CoA 还原酶抑制剂。英文检索词包括 diabetes、osteoporosis、statins、Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors。检索时间为从建库至 2011 年 8 月。

1.2.2 文献筛选 文献检索流程图(见图 1)。

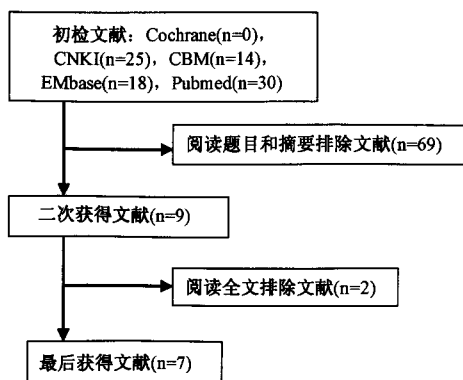


图 1 文献检索流程图

1.3 质量评价和资料提取

参照 Cochrane 系统评价员手册 4.2.2 版推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量。评价内容包括:随机分配方法、随机方案隐藏、盲法以及其他偏倚。由两名评价员根据统一的质量标准进行独立评估,如意见不一致,讨论解决。

1.4 资料分析

对文献进行资料的提取制作 Excel 表格,计算治疗组与对照组各结局指标治疗前后的变化差值,然后由两名评价员将各研究治疗组与对照组的差值及其标准差独立输入 RevMan 5.1 软件进行 meta 分析。运用 χ^2 检验分析各个纳入研究间的异质性,检验水准 $\alpha = 0.1$;用 I^2 评估异质性大小, $I^2 \leq 25\%$ 表明异质性较小, $25\% < I^2 \leq 50\%$ 则为中等程度异质性, $I^2 > 50\%$ 表明研究结果间存在高度异质性。若研究间无异质性,采用固定效应模型进行合并分析;若存在异质性,则应考察异质性的来源,如异质性仍存在,而这些研究具有临床同质性,则应用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检索文献共 77 篇,先后阅读文献题目和摘要,排除文献 69 篇,最后通读全文排除 2 篇文献,纳入文献数 7 篇^[2-8],其外文文献 2 篇,中文文献 5 篇。全部为 RCTs,共 453 例,其中治疗组 234 例,对照组 219 例。4 篇文献^[3,5,7,8]治疗组只用辛伐他汀,1 篇文献^[6]治疗组只用洛伐他汀,1 篇文献^[4]治疗组采用辛伐他汀,普伐他汀,阿托伐他汀,氟伐他汀,1 篇文献^[2]治疗组采用辛伐他汀,普伐他汀,洛伐他汀。各纳入文献方法学质量评价见表 1。

2.2 对骨钙素的影响

纳入文献有 3 篇^[3,5,8]报道了他汀类药物对骨钙素的影响。纳入文献有 175 例,治疗组 92 例,对照组 83 例。各研究间的异质性检验有统计学意义 ($P < 0.00001$, $I^2 = 95\%$),故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义 [$MD = 2.61, 95\% CI (0.97, 4.27)$]见图 2。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者的 GBP 有升高作用。

2.3 对骨密度的影响

2.3.1 对腰椎骨密度的影响

纳入文献有 6 篇^[2,4,6-8]报道了他汀类药物对腰

表 1 各纳入研究的基本情况

研究文献(治疗周期)	病例(用/无)	男/女	年龄(岁)	治疗药物	对照组	测量指标
Chung Y S 2000(14w) ^[2]	36/33	29/40	男:52±12 女:55±8	洛伐他汀 1 例 10mg/d, 8 例 20mg/d; 普伐他汀 14 例, 10mg/d; 辛伐他汀 1 例 5mg/d; 11 例 10mg/d; 1 例 20mg/d	无药物治疗	BMD(腰椎 2-4, 股骨颈, Wards 三角区, 粗隆, 髌关节)
Jie B 2003(12w) ^[3]	24/15	无说明	60±8	辛伐他汀 20mg/d, 碳酸钙 0.5mg, 每天 2 次	碳酸钙 0.5mg, 每天 2 次	BMD(腰椎 2-4 股骨颈, Wards 三角区, 粗隆 4 个部位) BGP
邹继红 2006(12w) ^[4]	40/46	56/30	男:77.6±8.2 女:75.5±9.5	在对照组基础上给予, 辛伐他汀 20 例(20mg/d), 普伐他汀 8 例(20mg/d), 阿托伐他汀 6 例(10mg/d), 氟伐他汀 6 例(40mg/d)	给予标准治疗 控制血糖、血压等	BMD(只有腰椎 2-4)
鲁梅花 2007(6m) ^[5]	38/38	无说明	50~70	在对照组基础上给予, 口服辛伐他汀 20mg/d	饮食治疗, 降糖药物, 不采用抗骨质疏松药物	骨钙素(BGP) BMD(股骨颈, Wards 三角区, 粗隆)
Safaei H 2007(18m) ^[6]	28/27	0/55	治疗组: 60.2±3.1 对照组: 59.8±3.2	洛伐他汀 20mg/d	常规治疗 糖尿病	BMD(腰椎 1-4, 股骨颈, Wards 三角区, 粗隆, 髌关节)
方懿珊 2010(12w) ^[7]	38/30	32/38	治疗组: 46.4±11.8 对照组: 46.9±10.2	辛伐他汀 20mg/d	钙尔奇 D1 片	BMD(腰椎 3-4, 股骨颈)
郑乐群 2011(12w) ^[8]	30/30	0/60	52.4±4.5	在对照组基础上给予, 辛伐他汀 20mg/d	常规治疗 糖尿病	BGP BMD(腰椎 2-4, 股骨颈)

注:w 表示周,m 表示月。

表 2 方法学质量评价

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	基线	其他偏倚
Chung Y S 2000 ^[2]	有	不清楚	无	相似	无
Jie B 2003(12w) ^[3]	有	不清楚	无	相似	无
邹继红 2006(12m) ^[5]	有	不清楚	无	相似	无
鲁梅花 2007(6m) ^[5]	有	不清楚	无	相似	无
Safaei H 2007(18m) ^[6]	无	不清楚	无	相似	无
方懿珊 2010(12w) ^[7]	有	不清楚	无	相似	无
郑乐群 2011(12w) ^[8]	有	不清楚	无	相似	无

椎骨密度的影响。纳入文献有 385 例, 治疗组 196 例, 对照组 189 例。各研究间的异质性检验有统计学意义($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$)。故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义[MD = 0.22, 95% CI(0.05, 0.40)]见图 3。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者有腰椎骨密度升高作用。

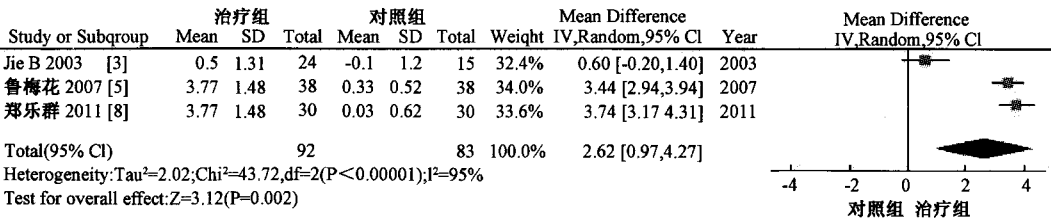


图 2 他汀类药物对骨钙素的影响的 Meta 分析

2.3.2 对股骨颈骨密度的影响

纳入文献有 5 篇^[2,3,6-8]报道了他汀类药物对股骨颈骨密度的影响。纳入文献有 299 例, 治疗组 156 例, 对照组 143 例。各研究间的异质性检验有统计学意义($P < 0.00001$, $I^2 = 95\%$)。故采用随机

效应模型进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义[MD = 0.04, 95% CI(-0.05, 0.13)]见图 4。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者股骨颈骨密度作用不明显。

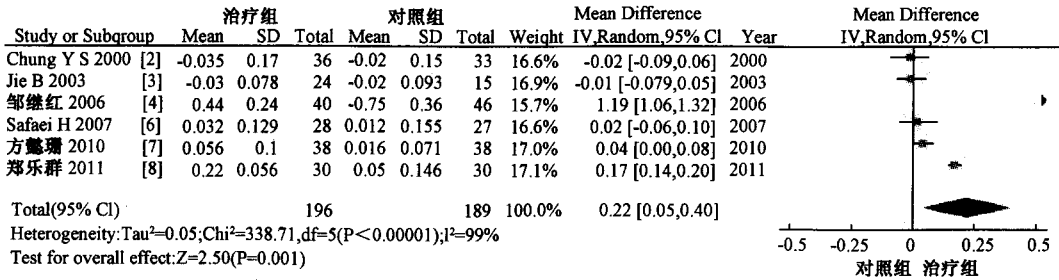


图 3 他汀类药物对腰椎骨密度的影响的 Meta 分析

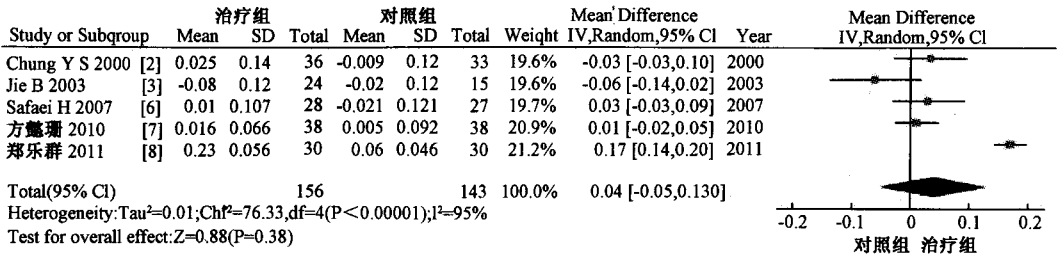


图 4 他汀类药物对股骨颈骨密度的影响的 Meta 分析

2.3.3 对 Wards 三角区骨密度的影响

纳入文献有 3 篇^[2,3,6]报道了他汀类药物对 Wards 三角区骨密度的影响。纳入文献有 163 例,治疗组 88 例,对照组 75 例。各研究间的异质性检验无异质性 ($P = 0.38, I^2 = 0\%$)。故采用固定效应

模型进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义 [MD = 0.06, 95% CI (0.02, 0.09)] 见图 5。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者 Wards 三角区骨密度有增加作用。

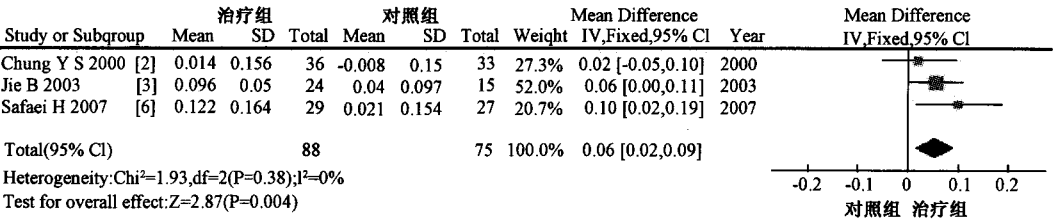


图 5 他汀类药物对 Wards 三角区骨密度的影响的 Meta 分析

2.3.4 对大转子骨密度的影响

纳入文献有 3 篇^[2,3,6]报道了他汀类药物对大转子骨密度的影响。纳入文献有 163 例,治疗组 88 例,对照组 75 例。各研究间的异质性检验无异质性 ($P = 0.54, I^2 = 0\%$)。故采用固定效应模型进行

meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义 [MD = 0.03, 95% CI (-0.00, 0.07)] 见图 6。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者大转子骨密度作用不明显。

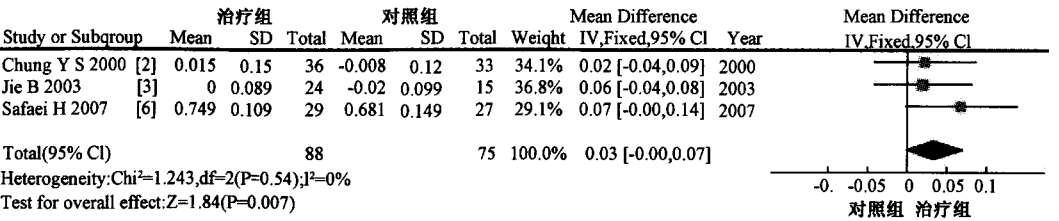


图 6 他汀类药物对大转子骨密度的影响的 Meta 分析

2.3.5 对髋骨骨密度的影响

纳入 2 篇文献^[2,6]报道。该试验共 124 例,治疗组 64 例,对照组 60 例。各研究间的异质性检验无异质性($P = 0.98, I^2 = 0\%$)。故采用固定效应模型

进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义 [$MD = 0.02, 95\% CI (-0.02, 0.07)$] 见图 7。表明他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者大转子骨密度作用不明显。

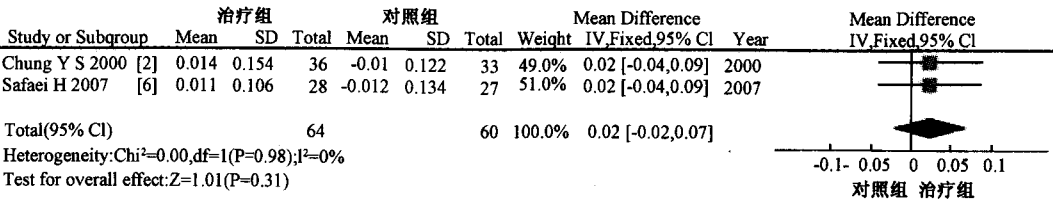


图 7 他汀类药物对髋骨骨密度的影响的 Meta 分析

3 讨论

当今世界, DOP 作为一种全身性代谢疾病, 无论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病, 其并发骨质疏松症都很容易引起骨折, 增加病人的治疗成本和康复难度。故对此研究众多。1 型糖尿病可降低病人的 BDM, 但是 2 型糖尿病的 BDM 高低说法不一。1999 年, 首次发现他汀类药物具有促进 BMP-2 (bone morphogenetic protein 2) 表达, 刺激成骨细胞分化, 增加动物的骨密度^[9]。同样的, 众多体外和动物研究亦发现他汀类药物对骨组织有疗效^[10]。Uzzan B 等人^[11]的 meta 分析中, 纳入 21 个研究对象也说明他汀类药物对髋骨骨密度有增加作用。然而有研究表明他汀类药物对预防骨折的临床效果研究还不足以为之充分证明^[12]。有实验发现在糖尿病大鼠模型中经辛伐他汀治疗 8 周后骨密度较糖尿病组有所增加 ($P < 0.05$)^[13]。Nakashima A 等人^[14]报道他汀类药物有助于减少 2 型糖尿病并发骨质疏松患者的骨量丢失, 从而提高桡骨骨密度。但他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松症的治疗在临床上还未确认^[15]。总之临床上对他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松症的治疗尚处于争议之中, 为此有必要收集更多此类药物的临床证据, 为糖尿病并发骨质疏松症的治疗提供参考。

文中的 Meta 分析结果可以观察到他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松患者的 GBP、腰椎和 Wards 三角区骨密度升高作用。而对骨髓、粗隆和大转子骨密度作用不明显。虽然在临床上运用他汀类药物对糖尿病并发骨质疏松的总体疗效不是很理想, 但这也为在缺乏大样本情况下研究他汀类药物对糖尿病相关骨质疏松的影响提供了一种途径与参考。这种疗效与他汀类药物减低血脂, 同时亦抑制骨吸收, 促进骨形成, 从而起到治疗骨质疏松的作用有关, 但

其作用机理尚未阐明。

本次 meta 分析中出现上述结果的可能有如下原因: 所有纳入研究对象的使用药物包括: 亲脂性的辛伐他汀、洛伐他汀; 亲水性的阿托伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀^[16]。由于他汀类药物的极性和骨组织对药物的利用度不同, 从而同组研究对象中骨组织内的疗效不同, 导致他汀类药物对治疗效果的评价有差异。加之, 当前使用他汀类药物适用症源于降血脂, 可能不适合于临床上的骨质疏松症治疗。研究报道, 他汀类药物在动物体内所产生的疗效剂量是治疗血脂障碍病症的 10 倍^[9]。相比之下, 临床使用剂量确实过低。这与骨组织对药物的摄入量和生物利用度偏低有关。还有糖尿病患者的治疗时间长短不同和研究对象的地理分布和种族差异都会影响研究结果。其中患者研究对象 Chung Y S^[2]在韩国, Safaei H^[6]在伊朗, 其余都为中国。

目前关于他汀类药物对糖尿病性骨质疏松的研究还是处于动物试验。而关于此类临床研究甚是缺乏。meta 分析虽有科学合理的一面, 即将对于同样目的的研究收集一起处理, 避免大规模的临床试验; 但亦有不足, 本文对糖尿病性骨质疏松的临床研究进行了 meta 分析, 但是由于文献数目和质量方面都不太理想, 以及一些灰色文献未被收入, 要想获得更好的临床研究证据, 需今后临床中出现关于更多的此类问题研究。

【参 考 文 献】

[1] Pawelczyk T, Kloszewska I, Sobow T. [Statins - "21st century aspirin"?]. Pol Merkur Lekarski, 2005, 19 (109): 111-114.
[2] Chung Y S, Lee M D, Lee S K, et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3): 1137-1142.
[3] Jie B, Hongqing W, Ling C. The effect of simvastatin on bone

- mineral density and bone turnover of diabetic osteoporosis patients. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 7(5): 870-873.
- [4] 邹继红, 李洁, 李荣娟. 他汀类对 2 型糖尿病合并骨质疏松骨密度的影响. 中华老年多器官疾病杂志, 2006, 5(4): 258-260.
- [5] 鲁梅花. 辛伐他汀对糖尿病骨质疏松患者骨钙素及骨密度的影响. 山东医药, 2007, 47(19): 129-130.
- [6] Safaei H, Janghorbani M, Aminorroaya A, et al. Lovastatin effects on bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta diabetologica, 2007, 44(2): 76-82.
- [7] 方懿珊, 魏奕娜, 郑晓鹏. 辛伐他汀治疗中老年糖尿病并骨质疏松 38 例临床观察. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(4): 114.
- [8] 郑乐群, 章海凌. 辛伐他汀治疗女性糖尿病伴血脂血症及骨质疏松症的临床观察. 中国妇幼保健, 2011, 26(10): 1553-1554.
- [9] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science, 1999, 286(5446): 1946-1949.
- [10] Gonyeau M J. Statins and osteoporosis: a clinical review[J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(2): 228-243.
- [11] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. Bone, 2007, 40(6): 1581-1587.
- [12] Toh S, Hern A Ndez-D I Az S. Statins and fracture risk. A systematic review. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2007, 16(6): 627-640.
- [13] 苏晓燕, 邢学农, 陈燕, 等. 辛伐他汀对 STZ-糖尿病大鼠骨代谢指标及骨密度影响的实验研究. 中国临床保健杂志, 2008, 11(2): 178-180.
- [14] Nakashima A, Nakashima R, Ito T, et al. HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, 2004, 21(9): 1020-1024.
- [15] Mori S. Lifestyle - related diseases and bone metabolism. Pharmacotherapy of osteoporosis accompanied by lifestyle-related diseases. Clinical calcium, 2011, 21(5): 737-744.
- [16] Jadhav S B, Jain G K. Statins and osteoporosis: new role for old drugs[J]. Journal of pharmacy and pharmacology, 2006, 58(1): 3-18.

(收稿日期: 2011-10-10)

他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者骨钙素和骨密度影响的系统评价

作者：[姚银辉](#)，[陈慧慧](#)，[鲁澄宇](#)，[YAO Yinhui](#)，[CHEN Huihui](#)，[LU Chengyu](#)
作者单位：[广东医学院药理教研室](#)，[东莞](#)，[523820](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年，卷(期)：[2012](#)，[18](#)(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203017.aspx