

# 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性

雷雷\* 郑瑞芝 王月霞 杨玉洁

河南省人民医院(郑州大学人民医院), 郑州 450003

中图分类号: R969.4, R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-1031-04

**摘要:** **目的** 对阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性进行分析。**方法** 选取2012年9月-2016年3月于我院治疗的178例老年性骨质疏松患者进行研究,按照患者血脂情况进行分组,A、B两组分别89例,给予B组患者(血脂正常)服用阿仑膦酸钠药物进行治疗,在此基础上给予A组患者(血脂轻度异常)联合服用阿托伐他汀药物进行治疗,在治疗24周后,将两组患者的疼痛VAS评分、血钙、碱性磷酸酶、血磷、骨密度、I型胶原羧基末端肽(CTX)、骨钙素、I型胶原氨基末端肽(NTX)、甲状旁腺素(PTH)、25-羟基维生素D(25-(OH)D)变化情况进行对比,同时对患者服药后的不良反应发生率进行比较。**结果** A组患者的NTX、CTX含量、VAS评分、腰椎、股骨处骨密度、股骨颈明显高于B组患者,其他指标差距不大,无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组患者的不良反应发生率相比,无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 评价阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松具有显著疗效,安全性较高,值得在临床中推广应用。

**关键词:** 阿托伐他汀;阿仑膦酸钠;骨质疏松症;临床疗效

## To evaluate the efficacy and safety of atorvastatin combined with alendronate in the treatment of senile osteoporosis

LEI Lei\*, ZHENG Ruizhi, WANG Yuexia, YANG Yujie

Henan Province People's Hospital (The People's Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou 450003

Corresponding author: LEI Lei, Email: 1272805114@qq.com

**Abstract: Objective** To examine the clinical efficacy and safety of Atorvastatin combined with Alendronate in the treatment of senile osteoporosis. **Methods** The study was conducted in 178 cases of senile osteoporosis who were selected from patients attending clinics of our hospital from September 2012 to March 2016. Patients were grouped according to serum lipids, with 89 patients in each group (A, B). Patients in group B (with normal blood lipids) were given alendronate, and patients in group A (mild abnormal blood lipids) received combined Atorvastatin and Alendronate treatment. After 24 weeks of treatment, comparisons were made between the two groups on the changes in pain VAS score, serum calcium, serum phosphorus, alkaline phosphatase, bone mineral density, tartrate resistant acid phosphatase -5b, bone alkaline phosphatase, type I collagen carboxy terminal peptide, osteocalcin and collagen amino terminal peptide, and the incidence of adverse reactions. **Results** Patients in group A had significantly higher NTX and CTX levels, VAS score, lumbar spine and femoral neck BMD than those of group B, other indicators did not differ significantly ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the two groups was not significantly different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combination of atorvastatin with atorvastatin in the treatment of senile osteoporosis is effective and safe, and suitable for wider clinical application.

**Key words:** Atorvastatin; Alendronate; Osteoporosis; Clinical effect

随着近年来我国人口老龄化的加剧,老年性疾病的发生率逐年提升,特别是骨质疏松疾病发病率

较高。老年患者因骨密度(bone mineral density, BMD)以及骨质量下降,骨微结构损坏,骨脆性提升,就会引发骨质疏松疾病<sup>[1]</sup>。在临床治疗中,注重患者的饮食干预、药物干预,并做好钙元素的补充等能够有效缓解患者的临床症状。双膦酸盐类药物

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201303123)

\* 通讯作者: 雷雷, Email: 1272805114@qq.com

能够有效促进成骨,例如阿仑膦酸钠药物临床疗效较好<sup>[2]</sup>。在联合使用阿托伐他汀药物后,对骨质疏松疾病的治疗具有显著疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2012年9月-2016年3月于我院治疗的178例老年性骨质疏松患者进行研究,按照患者入院顺序分为A、B两组,每组89例,其中A组包括42例男性患者,47例女性患者,患者最小年龄为55岁,最大年龄为67岁,平均年龄( $61.47 \pm 12.54$ )岁;B组包括40例男性患者,49例女性患者,患者最小年龄为53岁,最大年龄为65岁,平均年龄( $58.48 \pm 11.52$ )岁,经临床检验得知L2-4骨密度测量值低于-2.5SD,符合骨质疏松诊断标准。将患有长期服用激素、糖尿病、骨软化症、严重脊柱侧弯、Paget疾病、甲状旁腺功能亢进、肾性维生素D缺乏性佝偻病、强直性脊柱炎等疾病的患者全部排除,同时还需要排除试验前半年内接触过化疗药物以及患有慢性疾病需要长期服药治疗、服用过对骨代谢药物有影响药物的患者。将两组患者的性别、年龄等一般资料进行对比分析,发现不存在较大差异,无统计学意义( $P > 0.05$ ),可进行对比。

### 1.2 方法

两组患者在治疗的过程中需要控制饮食,保证低脂、低盐,忌烟、酒,接受足够的阳光照射,适当进行体育锻炼等。给予B组患者(血脂正常)服用阿仑膦酸钠药物(国药准字H20103683,中国医药研究开发中心有限公司)进行治疗,1次1片,在患者早晨起床后使用温水服药,在服药后不能保持仰卧状态,每周服药一次即可;并服用阿法骨化醇软胶囊(国药准字H20067903,大连天宇奥森制药有限公司),一次一粒即可,每天保证服药一次。A组患者在B组患者治疗的基础上服用阿托伐他汀钙(国药准字H20120021,广东百科制药有限公司),1次10毫克即可,每天服药一次。连续服药24周后,将两组患者的疼痛VAS评分、血钙、碱性磷酸酶、血磷、骨密度、I型胶原羧基末端肽(CTX)、骨钙素、I型胶原氨基末端肽(NTX)、甲状旁腺素(PTH)、25-羟基维生素D[25-(OH)D]变化情况进行对比,同时对患者服药后的不良反应发生率进行比较。

### 1.3 观察指标

(1)在对疼痛等级进行评价时需要借助VAS进行,即治疗前后疼痛视觉模拟评分,设定分值范围为

0(无痛)~10(剧痛);(2)借助010-0575型双能X线骨密度仪对患者的腰椎、左侧股骨颈、股骨粗隆进行测量;(3)在患者早晨起床后,空腹状态下对肘血进行抽取,并将血清进行分离,留样冷冻封存起来,待后期进行检测。在对患者的血磷、血钙以及碱性磷酸酶进行检测时,需要使用全自动生化分析仪,在对患者的PTH、25-(OH)D、血清骨钙素(BGP)、CTX、NTX进行测量时可选择使用电化学发光免疫分析仪进行;(4)对患者的肝肾功能、尿、血、粪常规等各项指标进行测量,观察患者服药后的不良反应,并做好记录。

### 1.4 统计学分析

本研究中所涉及全部数据均采用SPSS17.0软件进行整理,患者VAS评分以及临床各项指标均借助平均值±标准差表示,行 $t$ 检验,患者不良反应发生率采用百分率表示,行 $\chi^2$ 检验,当 $P < 0.05$ 时,表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后的VAS评分

A组患者治疗前的疼痛VAS评分为( $7.04 \pm 1.77$ )分,B组患者治疗前的疼痛VAS评分为( $7.14 \pm 1.51$ )分,组间差异不存在统计学意义( $P > 0.05$ ),在治疗后,B组患者下降到( $2.54 \pm 0.59$ )分,A组患者下降到( $1.72 \pm 0.44$ )分,与治疗前相比,两组间均存在较大差异( $P < 0.05$ ),治疗后A组患者明显低于B组患者,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组患者的BMD

在进行药物治疗前,两组患者不同部位的BMD不存在较大差异,无统计学意义( $P > 0.05$ ),在进行药物治疗后,两组患者不同部位的BMD均有一定提升,差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),与A组患者相比,B组患者的股骨颈、股骨处BMD、腰椎差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1、2。

### 2.3 两组患者的血清学指标

两组患者用药前的血清学指标对比不存在明显差异,在用药后两组血清BGP、25-(OH)D显著提升,相比与治疗前血清PTH、CTX、NTX明显下降( $P < 0.05$ ),A组患者的CTX、NTX与B组相比明显较低,差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

### 2.4 两组患者的不良反应发生率

对比两组患者治疗前后肝肾功能、尿、血、粪常规变化情况,不存在统计学意义( $P > 0.05$ ),A组患

表1 两组患者(不同性别)治疗前后不同部位的骨密度比较( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

Table 1 Comparison of BMD of different sites between Group A and Group B (according to gender) before and after treatment( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

组别	股骨颈		腰椎		股骨粗隆		股骨	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组								
男	0.71 ± 0.03	0.86 ± 0.08	0.82 ± 0.06	0.98 ± 0.77	0.66 ± 0.13	0.78 ± 0.14	0.81 ± 0.11	0.96 ± 0.08
女	0.72 ± 0.05	0.84 ± 0.04	0.81 ± 0.11	0.96 ± 0.15	0.65 ± 0.14	0.75 ± 0.04	0.81 ± 0.07	0.93 ± 0.07
B组								
男	0.72 ± 0.01	0.78 ± 0.08	0.83 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.64 ± 0.08	0.72 ± 0.12	0.82 ± 0.06	0.89 ± 0.11
女	0.74 ± 0.12	0.77 ± 0.15	0.85 ± 0.14	0.93 ± 0.12	0.65 ± 0.07	0.71 ± 0.06	0.81 ± 0.14	0.87 ± 0.13

表2 两组患者(不同年龄段)治疗前后不同部位骨密度对比( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

Table 2 Comparison of BMD of different sites between Group A and Group B (according to age groups) before and after treatment( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

组别	股骨颈		腰椎		股骨粗隆		股骨	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组								
<60岁	0.82 ± 0.12	0.96 ± 0.11	0.86 ± 0.13	0.96 ± 0.13	0.71 ± 0.11	0.81 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.96 ± 0.12
>60岁	0.74 ± 0.06	0.80 ± 0.07	0.78 ± 0.14	0.84 ± 0.08	0.64 ± 0.07	0.71 ± 0.06	0.78 ± 0.12	0.84 ± 0.06
B组								
<60岁	0.81 ± 0.15	0.79 ± 0.07	0.85 ± 0.12	0.89 ± 0.03	0.71 ± 0.14	0.79 ± 0.11	0.82 ± 0.08	0.88 ± 0.07
>60岁	0.73 ± 0.08	0.79 ± 0.06	0.76 ± 0.11	0.79 ± 0.12	0.63 ± 0.06	0.68 ± 0.02	0.79 ± 0.07	0.87 ± 0.11

表3 两组治疗前后不同生化指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of different biochemical indexes of Group A and Group B before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	P (mmol/L)	NTX (nmol/L)	25-(OH)D (ng/ml)	ALP (U/L)	Ca (mmol/L)	BGP (μg/L)	PTH (μg/L)	CTX (μg/L)
A组(n=89)								
治疗前	1.25 ± 0.47	16.32 ± 5.19	11.14 ± 3.52	70.44 ± 21.59	2.17 ± 0.66	5.91 ± 1.76	8.06 ± 1.98	0.52 ± 0.16
治疗后	1.28 ± 0.41	10.29 ± 2.14	20.04 ± 2.92	76.63 ± 16.85	2.25 ± 0.77	9.59 ± 3.21	4.42 ± 0.83	0.32 ± 0.07
B组(n=89)								
治疗前	1.27 ± 0.38	16.08 ± 3.62	11.42 ± 2.65	70.06 ± 18.29	2.23 ± 0.46	5.75 ± 1.14	7.92 ± 1.23	0.48 ± 0.16
治疗后	1.27 ± 0.49	12.89 ± 4.31	19.46 ± 3.34	72.92 ± 17.35	2.21 ± 0.82	9.07 ± 2.62	4.84 ± 1.04	0.41 ± 0.06

者不良反应发生率7.87%,B组患者不良反应发生率为8.99%,两组无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表4。

表4 两组患者不良反应发生率对比(n/%)

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions in the two groups(n/%)

组别	腹胀	腹痛	头痛	便秘	不良反应发生率
A组(n=89)	2/2.25	1/1.12	2/2.25	2/2.25	7/7.87*
B组(n=89)	3/3.37	2/2.25	2/2.25	1/1.12	8/8.99

注:\*表示与B组相比, $P > 0.05$ 。

### 3 讨论

老年患者多因骨质代谢障碍致使出现骨质疏松疾病,对患者的生命健康造成了一定制约<sup>[3-5]</sup>。在骨质疏松疾病中,最为显著的特征就是骨组织显微结构受损,导致骨基质以及骨矿成分缩减,患者的骨质

也会由此变薄,骨小梁的数量会随之急剧减少。在临床治疗中,骨代谢的标志物包括NTX、25-(OH)D、PTH、BGP、CTX,能够将患者的骨质疏松程度以及药物治疗效果间接地显现出来<sup>[6-8]</sup>。

阿仑膦酸钠药物中P-C-P基团成分较多,其属于第三代双膦酸盐类药物,能够与破骨细胞或者骨质羟基磷灰石特异性进行有效结合,对骨质矿化或者丢失起到一定的延缓效果,同时对诱导凋亡、抑制破骨细胞活性起到一定的效果,从而促使骨密度得到有效增加,目前已经广泛应用在骨质疏松等临床疾病的治疗中<sup>[9-12]</sup>。他汀类药物能够促使人体胆固醇得到有效降低,同时还能够达到有效抗炎、调节免疫、扩张血管的目的,最新研究发现,他汀类药物还能够促进骨骼微结构的恢复、促使BMD以及骨骼强度得到有效提升,在骨质疏松骨折治疗中效果显著。特别是阿托伐他汀药物对于胆固醇的治疗以及心血

管疾病的预防具有显著效果,能够促使患者骨质疏松症状得到有效缓解。但是阿托伐他汀药物对骨代谢疾病是否有影响还未有证明<sup>[13-15]</sup>。

综合上述试验分析得出,A组患者的NTX、CTX含量,腰椎、股骨、股骨颈BMD明显高于B组患者,其他指标差距不大,B组患者治疗前的疼痛VAS评分与A组患者相比,组间差异不存在统计学意义,治疗后与治疗前相比,两组间均存在较大差异,治疗后A组患者明显低于B组患者,两组患者的不良反应发生率相比无统计学意义。由此证明,阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松具有显著疗效,安全性较高,值得在临床中推广应用。

### 【参 考 文 献】

- [1] 郭丙杰,张东阳. 阿仑膦酸钠与他汀类降脂药联合治疗老年性骨质疏松伴高脂血症患者的临床观察. 医学研究杂志, 2014,43(10):166-169.  
Guo BJ, Zhang DY. Clinical observation on the efficacy of alendronate sodium combined with atorvastatin in the treatment of patients with hyperlipidemia senile osteoporosis. Journal of Medical Research, 2014,43(10):166-169. (in Chinese)
- [2] 王琪瑛,茹选良,刘春,等. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志, 2016,14(4):312-314.  
Wang WQ, Ru XL, Liu C, et al. Clinical efficacy and safety of atorvastatin combined with alendronate sodium in the treatment of senile osteoporosis. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016,14(4):312-314. (in Chinese)
- [3] 赵志坤,曲峰,刘润梅,等. 阿托伐他汀与阿仑膦酸钠联合用药在中老年骨质疏松治疗中的应用. 中国骨与关节杂志, 2014,12(1):54-57.  
Zhao ZK, Qu F, Liu RM, et al. Combined usage of atorvastatin and alendronate sodium in the treatment of middle-aged and elderly patients with osteoporosis. Chinese Journal of Bone and Joint, 2014, 12(1):54-57. (in Chinese)
- [4] 王深荣,陈频,段洪涛,等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀在糖尿病合并骨质疏松治疗中的应用. 河北医药, 2015,22(10):1521-1523.  
Wang SR, Chen P, Duan HT, et al. Combined usage of alendronate sodium and atorvastatin in the treatment of patients with diabetic osteoporosis. Hebei Medical Journal, 2015, 22(10):1521-1523. (in Chinese)
- [5] 左华. 阿仑膦酸钠在治疗绝经后合并骨质疏松症动脉粥样硬化中的应用价值. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015,3(28):86-87.  
Zuo H. Application value of alendronate sodium in the treatment of osteoporosis atherosclerosis after menopause. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 3(28):86-87. (in Chinese)
- [6] 王深荣,陈频,段洪涛,等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗糖尿病合并骨质疏松效果观察. 临床合理用药杂志, 2014,24(31):82.  
Wang SR, Chen P, Duan HT, et al. Effect of alendronate sodium combined with atorvastatin in the treatment of patients with diabetic osteoporosis. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2014, 24(31):82. (in Chinese)
- [7] 李爱兴,曹阳. 联用阿托伐他汀与阿仑膦酸钠治疗中老年骨质疏松的临床效果分析. 当代医药论丛, 2015,32(12):228-229.  
Li AX, Cao Y. Clinical effect analysis on combined usage of atorvastatin and alendronate sodium in the treatment of middle-aged and elderly patients with osteoporosis. Contemporary Medicine Forum, 2015, 32(12):228-229. (in Chinese)
- [8] 张德军,张霞,张爱兰,等. 阿托伐他汀合并阿仑膦酸钠用于中老年骨质疏松临床治疗的效果. 北方药学, 2015,31(2):70-71.  
Zhang DJ, Zhang X, Zhang AL, et al. Clinical effects of combined usage of atorvastatin and alendronate sodium in the treatment of middle-aged and elderly patients with osteoporosis. Journal of North Pharmacy, 2015, 31(2):70-71. (in Chinese)
- [9] 王深荣,陈频,段洪涛,等. 糖尿病合并骨质疏松的临床治疗分析. 临床合理用药杂志, 2014,24(34):54.  
Wang SR, Chen P, Duan HT, et al. Clinical treatment analysis on the diabetic osteoporosis. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2014,24(34):54. (in Chinese)
- [10] 农盛雄,罗石坚,郭茹,等. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗动脉粥样硬化疗效观察. 中外医疗, 2013,32(28):12-14.  
Nong SX, Luo SJ, Guo R, et al. Observation on the effect of atorvastatin combined with alendronate sodium on patients with atherosclerosis. China & Foreign Medical Treatment, 2013, 32(28):12-14. (in Chinese)
- [11] 张浩. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症及降低并发症风险的作用评价. 淮海医药, 2016,34(3):343-344.  
Zhang H. Effect assessment on atorvastatin combined with alendronate sodium in the treatment of osteoporosis and reduction of complication risk. Journal of Huaihai Medicine, 2016,34(3):343-344. (in Chinese)
- [12] Guo CX, Pei Q, Yin JY, et al. Effects of ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. Xenobiotica, 2012, 42(8):784-790.
- [13] Lin SS, Huang JP, Fu ZW, et al. The Effects of Atorvastatin on the Prevention of Osteoporosis and Dyslipidemia in the High-Fat-Fed Ovariectomized Rats. Calcified tissue international, 2015,96(6):541-551.
- [14] McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: A randomised study. Annals of the Rheumatic Diseases; A Journal of Clinical Rheumatology and Connective Tissue Research, 2014, 73(1):124-131.
- [15] Handal JA, John TK, Goldstein DT, et al. Effect of atorvastatin on the cortical bones of corticosteroid treated rabbits. Journal of orthopaedic research, 2012,30(6):872-876.

(收稿日期: 2016-04-20)