

抗高血压药与骨质疏松症

王焱明*

天津市天津医院骨科, 天津 300211

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1184-04

摘要: 骨质疏松症和高血压有共同的发病高危因素和病理生理机制, 多见于老年人群。对于患者个体而言, 二者往往同时存在。因此在进行抗高血压治疗的同时, 有必要考虑抗高血压药物对骨密度和脆性骨折发生的影响。目前文献证实, 除了袢利尿剂对骨量有负性作用外, 噻嗪类利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂似乎都有一定骨保护作用, 可增加骨密度和强度, 降低骨质疏松骨折的发生几率。但尚需要双盲随机对照的临床试验和更多基础实验室证据支持骨质疏松症和高血压的相关性及抗高血压药物缓解骨丢失的作用。

关键词: 骨质疏松症; 高血压; 药物; 骨折

Antihypertensive medications and osteoporosis

WANG Yeming, MA Xinlong

Department of Orthopedic Trauma, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: WANG Yeming, Email: xawym@163.com

Abstract: Osteoporosis and hypertension share common risk factors and pathological mechanism, they occur mostly in the elderly. The two diseases may coexist in a single individual. Therefore, at the time of using antihypertensive drugs, the impact of the drugs in bone mineral density and in fragile bone fractures should be considered. Current evidences show that loop-acting diuretics are harmful to bone. In contrast, thiazide diuretics, β -blockers, and renin-angiotensin-aldosterone system agent are beneficial to bone by increasing bone mineral density and strength, and decreasing the prevalence of osteoporosis. However, more laboratory evidence and double-blinded, randomized clinical experiments are needed to support the correlation between osteoporosis and hypertension and the preventive effect of bone loss by antihypertensive drugs.

Key words: Osteoporosis; Hypertension; Cardiovascular medications; Fracture

骨质疏松症是以骨量减少, 骨微结构的破坏为特征的全身性骨骼系统退化性病变。骨量的减少和骨质的降低使骨组织的物理性能(机械强度)减弱, 骨折的易感性明显增高。在美国, 近五千万老人罹患骨质疏松症, 治疗费用高达 120 ~ 180 亿美元^[1]。随着全球人口的老龄化, 骨质疏松症和骨质疏松性骨折的患病率将会持续增高。Zhu 等报道^[2], 我国目前的骨质疏松症患者近五千万人, 在 50 岁以上人群, 31.2% 的女性和 10.4% 的男性患有骨质疏松^[3]。据统计, 有 30% ~ 50% 的女性和 15% ~ 30% 男性会发生脆性骨折^[4]。这已成社会和医疗系统的巨大的负担。

近来有关低骨量和心血管疾病相关性的文献渐增。一项系统性回顾分析证实, 心血管患者的低骨

量和发生骨质疏松骨折的风险显著增加^[5]。Majumdar 等进行一项 50 岁以上 45,509 例人群调查, 发现心衰是骨质疏松骨折发生的独立危险因素^[6]。两者除了有着共同的发病高危因素之外, 如高龄、绝经、高血压、糖尿病、吸烟、缺乏运动等, 或许还存在共同的病理生理机制, 如骨骼矿化和血管钙化沉积具有相同的过程^[7]。其中, 高钠、低钙摄入, 维生素 D 和维生素 K 缺乏和体内一氧化氮(NO) 过高或者过低已证实是高血压与骨质疏松症形成重要的病理机制^[7,8]。高血压与骨密度(BMD) 降低相关, 是骨质疏松骨折的危险因素之一^[8,9]。现已证明长期使用噻嗪类利尿剂可以增加骨密度, 但其他抗高血压药对骨强度的影响还存在争议。抗高血压药可能由于降低血压间接影响骨代谢, 或者直接影响骨细胞活性, 但机制尚不清楚。现综述如下。

* 通讯作者: 王焱明, Email: xawym@163.com

1 噻嗪类利尿剂

一项系统性文献回顾的 Meta 分析综合 21 项 (400,000 例) 观察性研究, 结果显示长期使用噻嗪类利尿剂, 腕部骨折风险降低 24 %^[10]。Bolland 等报道^[11], 绝经后健康妇女口服双氢氯噻嗪 4 年 (50 mg/d), 在下肢和前臂中、远段皮质骨 BMD 较对照组增加 1% 以上, 但股骨颈与腰椎的 BMD 变化不明显。Schoofs 等调查 7891 例 55 岁以上的人群, 使用噻嗪类利尿剂可降低腕部骨折的风险 (校正风险比 = 0.46, 95 % CI 0.21 - 0.96)。但停药 4 月后这种保护作用消失^[12]。但亦有不同的研究结果认为, 噻嗪类利尿剂的使用与骨质疏松骨折的发生无关^[13,14]。

噻嗪类利尿剂的靶器官包括肾, 小肠及骨, 影响钙代谢。在肾脏, 噻嗪类利尿剂抑制噻嗪敏感的 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 泵, 降低肾远曲小管的钠盐重吸收, 增加 Ca^{2+} 的重吸收, 而减少尿 Ca^{2+} 含量约 40%。在小肠, 也同样促进 Ca^{2+} 的重吸收^[6,15]。这种钙代谢的正平衡也许是增加 BMD 的基础。噻嗪类利尿剂对骨细胞的活性有直接正向作用, 可刺激成骨细胞的分化及矿化。在成骨细胞胞膜也有噻嗪敏感的 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 泵表达, 因此噻嗪类利尿剂可增加成骨细胞的钙摄入^[16]。

2 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 包括肾小球入球动脉的球旁细胞分泌的肾素激活从肝脏产生的血管紧张素原 (AGT) 生成血管紧张素 I (AI), 然后经肺循环的转化酶 (ACE) 生成血管紧张素 II (A II)。A II 是 RAAS 的主要效应物质, 作用生成血管紧张素 II 受体 (AT1), 使小动脉平滑肌收缩, 刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮, 通过交感神经末梢突触前膜的正反馈时去甲肾上腺素分泌增加。以上作用均可使血压升高, 参与高血压的发生。血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 主要减少血管紧张素 II 的生成, 同时抑制激肽酶使缓激肽降解减少, 有效控制血压。而血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 阻断组织的血管紧张素 II 受体亚型 AT1, 血管紧张素 II 收缩血管和刺激肾上腺释放醛固酮的作用受到抑制, 导致血压下降。近来发现血管紧张素 II 受体 (AT1) 在成骨细胞和破骨细胞胞膜都有表达。血管紧张素 II

结合于 AT1 受体, 启动 cAMP 信号系统可以调控 Cbfa1 和核激活因子 κB (Receptor Activator of Nuclear Factor- κB , RANK) 受体基因的表达进一步活化破骨细胞和成骨细胞, 骨转化率增高, 骨吸收大于骨形成, 最终导致骨质疏松。此效应可被血管紧张素 II 受体阻滞剂所抑制^[17]。另外, 在动物体内实验, ARB 可缓解因雌激素缺乏导致的快速骨微结构衰竭^[8]。

目前的人群调查表明, ACEI 可能影响骨代谢, 增加女性股骨颈的 BMD 和男性全身的骨密度, 有一定的骨保护作用。Kwok 等^[18]对 1166 例和 433 例分别使用 ACEI 和 ARB 进行抗高血压治疗的老年男性前瞻性随访 4 年。发现相对空白对照组, ACEI 可以增加股骨颈的骨密度, 但髌部的骨丢失率增加。在老年女性也有类似的发现^[19]。Rejnmark 等报道, 长期服用 ACEI 控制血压的患者, 骨质疏松骨折风险降低 7% (风险比 = 0.93; 95% CI, 0.90 - 0.96)^[20]。来自加拿大的队列研究认为, 使用 ACEI 或者 ARB 的高血压人群, 随着剂量的增加, 均显著减少骨质疏松骨折的发生, 但二者之间没有差异^[21]。目前这方面文献很少, 多为小样本研究, ACEI 对骨密度的影响结果差异可能与试验偏倚和血管紧张素转化酶的基因多态性有关^[22]。

3 β 受体阻滞剂

成骨细胞在骨髓内多聚集在交感神经原的附近, 在人成骨细胞和破骨细胞胞膜上有 β_2 受体表达。体内或体外细胞培养的试验已证实, β 受体阻滞剂对骨细胞的活性有一定影响, 主要是与交感神经对骨代谢的调节有关^[3]。交感神经张力增加可增加骨转化率, 骨吸收大于骨形成, 导致骨量减少。最近体内试验证实, 普奈洛尔可抑制 RANK 受体和细胞因子的表达, 减少破骨细胞的生成, 但对血流动力学指标没有明显影响^[23], 其增加骨密度和力学强度的作用, 与唑来膦酸和阿法骨化醇的效果相当^[24]。而且对于废用性骨质疏松也有同样的增加骨强度的作用^[25]。

人群流行病学调查发现, 在 50 岁以上人群, 使用选择性 β 受体阻滞剂可增加股骨颈和腰椎的骨密度; 可减少骨折的风险, 并无性别差异。与年龄、骨密度等危险因素无关^[26]。Song 等报道, 与对照组相比, 使用 β_1 受体阻滞剂的人群的骨折风险大大降低。相比于其他抗高血压药物, β_1 受体阻滞剂的骨保护作用更为显著^[27]。一项 Meta 分析包括 13

项观察实验,分析年龄段为 40~80 岁 907,000 例使用选择性 β 受体阻滞剂者,全身骨质疏松骨折风险下降 17% (风险比 = 0.83, 95 % CI 0.71 - 0.93) [23]。2013 年的 Meta 分析包括 7 项队列研究和 9 项病例对照研究,进一步证实以前的结果,认为使用选择性 β_1 受体阻滞剂者,全身骨质疏松骨折风险下降 15% [24]。尽管从动物实验和人群观察性研究提示选择性 β 受体阻滞剂可增加骨密度,减少骨折风险,但目前无双盲随机对照的临床试验证实以上观点。

4 钙离子通道阻滞剂

钙离子通道阻滞剂对骨代谢的影响的不甚清楚。Shimizu [25] 等发现,西尼地平可以抑制去势雌性大鼠体内的因雌激素减少引起的骨丢失,其机制在于通过抑制 Ca^{2+} 通过交感神经细胞膜上 N 型钙通道的跨膜内流而抑制交感神经末梢去甲肾上腺素的释放和交感神经活动,同时可能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,起到保存骨量的作用。在去势雄性大鼠,氨氯地平可减低骨转化率,增加全身骨密度,改善骨的生物力学特性。其机理可能是氨氯地平对破骨细胞的直接抑制作用,或者抑制甲状旁腺分泌,间接影响破骨细胞的活性 [21,22]。在人成骨细胞和破骨细胞膜上有 L 型钙通道存在,贝尼地平在浓度为 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 范围内上调 Runx2, BMP2 and OCN 基因表达刺激成骨细胞增生和分化 [23]。贝尼地平可抑制 RANK 受体的表达,减少破骨细胞的增殖 [24]。在人群的文献证据差异很大。2013 年 Ay 等报道 [25],在新诊断的高血压人群,连续使用氨氯地平 12 周,体内维生素 D 水平上升。但更有作者则持相反的观点,认为氨氯地平等钙离子通道阻滞剂对骨代谢并无明显影响 [26,27]。尚无随机对照的临床试验证实钙离子通道阻滞剂与骨密度或骨质疏松骨折的发生间的相关性。

袢利尿剂是唯一已证实对骨密度有负性作用的一类抗高血压药物。主要是由于袢利尿剂较少肾脏的 Ca^{2+} 的重吸收,使尿中 Ca^{2+} 排出增多,增加血清 PTH 和 1,25(OH) $_2$ D 水平 [28]。Rejnmark 等报道,长期使用袢利尿剂 5 年,髌部骨折风险增加 16% (OR = 1.16, 95 % CI 1.10-1.23), 全身骨折风险增加 4% (OR = 1.04, 95 % CI 1.01-1.07) [29]。因此多数学者认为,在绝经后妇女,长期服用袢利尿剂是脆性骨折发生的危险因素之一。

总之,骨质疏松症和高血压有共同的发病高危

因素,多见于老年人群。对于患者个体而言,二者往往同时存在。因此在进行抗高血压治疗的同时,有必要考虑抗高血压药物对骨密度和脆性骨折发生的影响。目前文献证实,除了袢利尿剂对骨密度有负性作用外,噻嗪类利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂似乎都有一定骨保护作用,可增加骨密度和强度,降低骨质疏松骨折的发生几率。但尚需要双盲随机对照的临床试验和更多基础实验室证据支持骨质疏松症和高血压的相关性及抗高血压药物治疗骨质疏松症的作用。

【 参 考 文 献 】

- [1] Parthan A, Kruse M, Yurgin N, et al. Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11(5):485-497.
- [2] Zhu H, Fang J, Luo X, et al. A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China. *Osteoporos Int*, 2010, 21(5):765-772.
- [3] Ilić K, Obradović N, Vujasinović-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92(3):217-227.
- [4] Den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1):R5.
- [5] Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4):1179-1186.
- [6] Zheng J, Mu GJ, Zou JH, et al. The relation between low bone mineral density and coronary heart disease in the elderly. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(10):1212-1215.
- [7] Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine*, 2014, 46(3):397-405.
- [8] Xu B, Han L, Liu H, et al. Cardiovascular disease and hip fracture among older inpatients in Beijing, China. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:493696.
- [9] Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 1999, 354(9183):971-975.
- [10] K. Aung, T. Htay, Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 5(10):CD005185.

- [1] Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, et al. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos. Int*, 2007, 18: 479-486.
- [2] Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*, 2003, 139(6): 476-82.
- [3] Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, 1993, 118(9): 666-673.
- [4] Javed F, Khan SA, Ayers EW, et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc*, 2012, 104(3-4): 172-178.
- [5] Hsu YJ, Yang SS, Cheng CJ, et al. Thiazide-Sensitive Na⁺ - Cl⁻ Cotransporter (NCC) Gene Inactivation Results in Increased Duodenal Ca²⁺ Absorption, Enhanced Osteoblast Differentiation and Elevated Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1): 116-27.
- [6] Dimke H. Exploring the intricate regulatory network controlling the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC). *Pflugers Arch*, 2011, 462(6): 767-777.
- [7] Guan XX, Zhou Y, Li JY. Reciprocal roles of angiotensin II and Angiotensin II Receptors Blockade (ARB) in regulating Cbfa1/RANKL via cAMP signaling pathway: possible mechanism for hypertension-related osteoporosis and antagonistic effect of ARB on hypertension-related osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(7): 4206-4213.
- [8] Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2159-2167.
- [9] Zhang YF, Qin L, Leung PC, Kwok TC. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on bone loss in elderly Chinese. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(6): 666-673.
- [20] Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens*, 2006, 24(3): 581-589.
- [21] Butt DA, Mamdani M, Gomes T, et al. Risk of osteoporotic fractures with angiotensin II receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(11): 2483-2488.
- [22] Haque SF, Ahmad M, Khan AU, Gupta V, Khan AS. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and genomic sequence in diabetic nephropathy. *Biomed Res*, 2011, 22(2): 173-177.
- [23] Rodrigues WF1, Madeira MF, da Silva TA, et al. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(7): 2140-2151.
- [24] Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR, et al. Osteoprotective effect of propranolol in ovariectomized rats: a comparison with zoledronic acid and alfacalcidol. *J Orthop Sci*, 2013, 18(5): 832-842.
- [25] Khajuria DK, Disha C, Razdan R, et al. Prophylactic Effects of Propranolol versus the Standard Therapy on a New Model of Disuse Osteoporosis in Rats. *Sci Pharm*, 2013, 82(2): 357-374.
- [26] Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone*, 2011, 48(3): 451-455.
- [27] Song HJ, Lee J, Kim YJ, et al. β 1 selectivity of β -blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients. *Bone*, 2012, 51(6): 1008-10015.
- [28] Yang S, Nguyen ND, Eisman JA, et al. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. *Bone*, 2012, 51(5): 969-974.
- [29] Toulis KA, Hemming K, Stergianos S, et al. β -Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects. *Osteoporos Int*, 2014, 25(1): 121-129.
- [30] Shimizu H, Nakagami H, Yasumasa N, et al. Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel. *Hypertens Res*, 2012, 35(1): 77-81.
- [31] Gradosova I, Zivna H, Palicka V, et al. Protective effect of amlodipine on rat bone tissue after orchidectomy. *Pharmacology*, 2012, 89(1-2): 37-43.
- [32] Ushijima K, Liu Y, Maekawa T, et al. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635(1-3): 227-230.
- [33] Wang B, Bi M, Zhu Z, et al. Effects of the antihypertensive drug benidipine on osteoblast function in vitro. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 649-653.
- [34] Shimizu H, Nakagami H, Yasumasa N, et al. Links between hypertension and osteoporosis: benidipine ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through promotion of osteoblast proliferation and inhibition of osteoclast differentiation. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2012, 6: 274-280.
- [35] Ay SA, Karaman M, Cakar M, et al. Amlodipine increases vitamin D levels more than valsartan in newly diagnosed hypertensive patients: pointing to an additional effect on bone metabolism or a novel marker of inflammation? *Ren Fail*, 2013, 35(5): 691-696.
- [36] Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E, et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003, 25(3): 209-213.
- [37] Ağaayak KS, Güven S, Koparal M, et al. Long-term effects of antihypertensive medications on bone mineral density in men older than 55 years. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 509-513.
- [38] Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med*, 2006, 259(1): 117-124.

(收稿日期: 2016-02-04; 修回日期: 2016-05-03)