

金天格胶囊对老年高血压患者骨密度、骨代谢及骨硬化蛋白水平的影响

蔡攀¹ 陆燕^{2*} 娄玉健¹ 王明辉¹ 付备刚¹ 周小小¹ 夏胜利¹ 王秀会¹

1. 上海市浦东新区周浦医院骨科, 上海 201318

2. 上海市浦东新区周浦医院检验科, 上海 201318

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 12-1621-04

摘要: **目的** 探索老年高血压并骨质疏松患者口服金天格胶囊对骨密度及骨代谢指标的影响。**方法** 选择 2013 年 7 月至 2015 年 9 月我院老年高血压并骨质疏松患者 144 例为研究对象, 随机、双盲分为治疗组($n=72$)和对照组($n=72$)。治疗组患者口服金天格胶囊+钙剂, 对照组口服钙剂。两组观察 12 个月, 测定治疗前及治疗后 12 个月的血清骨钙素(OC)、血清 I 型胶原 C 末端肽(s-CTX)、血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)、血清骨硬化蛋白(SCL)和骨密度值(腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆)。 **结果** 两组骨密度及骨代谢指标参数基线值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 12 个月后, 两组 OC、BAP 及腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆的 BMD 显著增大, 且 s-CTX、SCL 水平显著降低($P<0.05$); 而治疗组治疗后 OC、BAP、s-CTX、SCL 及腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆的 BMD 改变显著优于对照组($P<0.05$)。 **结论** 口服金天格胶囊可以通过改变骨代谢和抑制 SCL 表达而提高高血压合并骨质疏松患者的骨密度。

关键词: 高血压; 骨质疏松; 骨密度; 骨硬化蛋白; 金天格胶囊

Effects of Jintiange capsule on bone mineral density, bone metabolism and sclerostin in elderly hypertensive patients

CAI Pan¹, LU Yan^{2*}, LOU Yujian¹, WANG Minghui¹, FU Beigang¹, ZHOU Xiaoqiao¹, XIA Shengli¹, WANG Xiuhui¹

1. Department of Orthopedics, Zhoupu Hospital, Pudong New Area, Shanghai 201318, China

2. Department of Laboratory, Zhoupu Hospital, Pudong New Area, Shanghai, 201318, China

Corresponding author: LU Yan, Email: 3466464695@qq.com

Abstract: **Objective** To study the effect of oral administration of Jintiange capsule on bone mineral density, bone metabolism and sclerostin in elderly patients with hypertension and osteoporosis. **Methods** From July 2013 to September 2015, 144 elderly patients with hypertension and osteoporosis were randomly divided into treatment group ($n=72$) and control group ($n=72$). The patients in the treatment group were treated with Jintiange capsule + calcium and the control group received calcium only. Serum levels of osteocalcin (OC), serum type I collagen C-terminal peptide (s-CTX), serum bone-derived alkaline phosphatase (BAP), serum osteogenic alkaline phosphatase (BAP), serum sclerostin (SCL) and bone mineral density [lumbar spine anteroposterior, femoral neck, femur trochanter and forearm] were measured at baseline and 12 months after treatment. **Results** At baseline, there were no significant differences between the two groups in bone mineral density, bone metabolic index and SCL ($P>0.05$). After 12 months of treatment, the levels of OC, BAP and BMD of lumbar spine, femoral neck, femur trochanter and forearm increased significantly, and the levels of s-CTX and SCL decreased significantly in both groups ($P<0.05$), with the improvements in OC, BAP, s-CTX, SCL and BMD of lumbar spine, femoral neck, forearm and femur significantly better in the Jintiange capsule + calcium group compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Oral Jintiange Capsule improves bone mineral density in patients with hypertension by influencing bone metabolism and suppressing SCL expression.

Key words: Hypertension; Osteoporosis; Bone mineral density; Sclerostin; Jintiange capsule

的丢失,更易发生骨质疏松,给家庭及社会增添了沉重的经济负担,因而探讨骨质疏松症的有效防治手段成为国内外学者研究的热点。近来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,心血管患者低骨量及发生骨质疏松骨折的风险显著增加^[1]。Majumdar 等^[2]进行一项 50 岁以上 45509 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。近年来研究表明高血压与骨密度(BMD)降低相关,是骨质疏松骨折的危险因素之一^[3,4]。金天格胶囊主要成分为人工虎骨粉,具有消炎、镇痛、镇静、促进骨生长作用,可以改善骨质疏松患者腰背疼痛、腿脚酸软、下肢痿弱、步履艰难等临床症状,同时可以促进骨形成,提高腰椎、股骨颈骨密度^[5]。鉴于此,我们假设金天格胶囊对高血压患者进行干预会缓解骨密度的降低,增加成骨,改变骨硬化蛋白水平。因此,我们就此药物来治疗高血压患者骨质疏松的可行性进行研究,效果较好,现汇报如下。

1 材料和方法

1.1 对象

选择 2013 年 7 月至 2015 年 9 月我科住院及门诊的 144 例老年高血压合并骨质疏松患者为研究对象,年龄 60~80 岁,平均 71 岁,随机、双盲分成两组即:治疗组、对照组。治疗组 72 例中,男 42 例,女 30 例;年龄 61~80 岁,平均 71.5 岁。对照组 72 例中,男 47 例,女 25 例;年龄 60~79 岁,平均 70.4 岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合中国高血压防治指南(2010 版)之原发性高血压诊断标准^[6],收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。②BMD 测定标准,参照 WHO 推荐的诊断标准,基于双能 X 线吸收法(DXA)测定。BMD 值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值 <1 个标准差属正常,降低 $1\sim 2.5$ 个标准差为骨量低下(骨量减少),降低程度 >2.5 个标准差为骨质疏松症,即 $T\geq -1$ SD 为正常, -2.5 SD $<T<-1$ SD 为骨量减少(低骨

量), $T\leq -2.5$ SD 为骨质疏松症。排除标准:继发性高血压;继发性骨质疏松;有肿瘤或 Paget 病(畸形性骨炎);患有糖尿病、甲亢、甲旁亢等内分泌性疾病;患有卵巢及子宫切除术等影响骨代谢疾病者;半年内曾使用过激素或其他影响骨代谢的药物者;不愿参加干预及随访者。

1.2 方法

两组均给予降血压等基础治疗。对照组口服惠氏制药有限公司碳酸钙 D₃ 片(钙尔奇)600 mg $\times$ 60 s 1 次 1 片,1 日 1~2 次。治疗组在对照组基础上给予金天格胶囊(金花企业(集团)股份有限公司西安金华制药厂,国药准字 Z20030080)治疗。治疗方法为口服,3 粒/次,3 次/日,两组均治疗 12 个月。研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.3 观察指标及方法

于治疗前后,观察两组患者骨代谢指标[血清骨钙素(OC)、血清 I 型胶原 C 末端肽(s-CTX)、血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)、血清骨硬化蛋白水平(SCL)]和骨密度(BMD)水平的变化。患者取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心,取血清。血清 BAP、OC 以电化学发光免疫分析法测定,s-CTX、SCL 用 ELISA 法测定。腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆的 BMD 水平以双能 X 线吸收法测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨代谢指标水平比较

治疗 12 个月后,两组 OC、BAP 水平显著提高($P<0.05$),且治疗组经过治疗后 OC、BAP 水平显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组 s-CTX、SCL 水平显著降低($P<0.05$),且治疗组经过治疗后 s-CTX、SCL 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组骨代谢指标水平改变的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	OC(μg/L)		s-CTX(μg/L)		BAP(μg/L)		SCL(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.64 $\pm$ 1.44	6.56 $\pm$ 1.45	0.61 $\pm$ 0.27	0.62 $\pm$ 0.26	12.85 $\pm$ 3.68	12.98 $\pm$ 3.98	178.7 $\pm$ 22.87	179.45 $\pm$ 21.66
治疗组	6.64 $\pm$ 1.45	9.14 $\pm$ 1.67 [*]	0.61 $\pm$ 0.25	0.33 $\pm$ 0.11 [#]	12.83 $\pm$ 3.69	19.12 $\pm$ 4.94 [#]	178.4 $\pm$ 21.98	147.57 $\pm$ 15.12 [#]

注:与本组治疗前后比较,* $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$

2.2 两组 BMD 水平比较

治疗 12 个月后,治疗组腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆的 BMD 水平显著提高($P < 0.05$),且

治疗组的腰椎正位、股骨颈、前臂、股骨粗隆的 BMD 水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 BMD 水平比较 $\bar{x} \pm s$, g/cm²)

Table 2 Comparison of BMD levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	腰椎正位		股骨颈		前臂		股骨粗隆	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.68 ± 0.16	0.66 ± 0.18	0.66 ± 0.17	0.65 ± 0.15	0.64 ± 0.12	0.63 ± 0.14	0.65 ± 0.16	0.64 ± 0.17
治疗组	0.68 ± 0.17	0.83 ± 0.25 ^{*#}	0.66 ± 0.16	0.74 ± 0.18 ^{*#}	0.63 ± 0.13	0.74 ± 0.19 ^{*#}	0.65 ± 0.17	0.74 ± 0.19 ^{*#}

注:与本组治疗前后比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

3 讨论

本研究探索了金天格胶囊对老年高血压患者骨质疏松干预作用的效果,选取 144 例老年高血压合并骨质疏松患者作为研究对象,对照组给予钙剂干预治疗,治疗组给予金天格胶囊干预治疗,治疗时间为 12 个月,观察两组治疗前后骨代谢指标:OC、s-CTX、BAP 和 BMD 水平的变化,并观察两组血清 SCL 的水平。结果表明金天格胶囊可以明显增加成骨活性,抑制破骨活性,增加腰椎及髌部骨密度,且明显降低 SCL 水平。这些结果表明金天格胶囊对高血压合并骨质疏松患者疗效显著,值得临床使用。

骨质疏松症是以骨量减少、骨微结构破坏、骨小梁数量明显减少,导致骨脆性增大和骨折危险性增高的全身性骨代谢性疾病。世界卫生组织认为骨质疏松是仅次于心血管疾病的公共健康问题。骨质疏松症主要发生在绝经后女性和老年男性,导致老年人的生活质量明显下降。随着社会老龄化进程的加速,骨质疏松症的发病率呈逐年上升趋势。骨质疏松症的临床表现有骨痛、骨骼畸形、骨折等,其中由骨质疏松症引起的骨折是最常见、最严重的并发症。高血压和骨质疏松是老年患者中常见共存疾病,在与非高血压患者的对比研究中认为合并高血压的患者易患骨质疏松的危险性增加^[7,8]。交感神经兴奋释放儿茶酚胺,导致血压升高,通过刺激成骨细胞,对骨代谢有负性调节作用^[3,9]。因此高血压患者合并骨质疏松症的治疗和预防应该引起重视,目前可利用的治疗药物主要为抗骨吸收作用的药物,旨在提高骨形成的药物也已研发。近年来,随着我国对中成药治疗骨质疏松研究的进一步加深,一种经典的抗骨质疏松药物天然虎骨替代药物研制成功;人工虎骨粉所含有效成分与天然虎骨基本相同,可以通过增加原发性骨质疏松症患者的骨形成,减少骨吸收而发挥其治疗作用^[10]。

骨代谢或骨转换的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程,骨转换标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物,代表了全身骨骼的动态状况,可以反映骨组织新陈代谢的情况^[11],有助于判断骨转换类型、了解病情进展及疗效监测等。骨硬化蛋白是一种由骨细胞分泌的骨形成抑制因子,由 SOST 基因编码,其可抑制 Wnt 信号通路,促进骨质疏松的发生、发展^[12]。年龄增长、长期糖皮质激素治疗以及骨吸收抑制剂等可刺激 SOST 基因的表达,而甲状旁腺激素和雌性激素则可抑制 SOST 基因的表达,因此,血浆骨硬化蛋白的水平与骨质疏松密切相关。本研究表明服用金天格胶囊之前,其 OC、BAP、s-CTX 及 SCL 无明显差异;服用金天格胶囊后,OC 和 BAP 水平增加,s-CTX 及 SCL 明显下降。正常情况下骨吸收和骨形成是有序耦联的一种循环性代谢过程,处于动态的平衡中。骨质疏松患者的骨形成和骨吸收调节紊乱形成了恶性循环,在这个循环中,骨形成相对不足导致局部骨组织溶解及损伤,细微损伤不但不能及时得到修复而且不断的积累,骨强度和骨量进一步降低,因此出现明显的骨密度降低。金天格胶囊的原料药来自动物骨骼,含丰富的骨胶原蛋白,是参与骨形成的重要有机基质。同时,还含有丰富的生物来源钙、磷,钙和磷是参与骨形成的重要无机基质。骨重建过程中,服用金天格胶囊可以促进成骨细胞活性,抑制破骨细胞,促进骨吸收和骨形成向良性循环转化。s-CTX 及 SCL 明显下降及 OC 和 BAP 水平增加和骨密度增加很好的证实了这点。

我们的研究结果显示,金天格胶囊可以增加骨密度,促进成骨,抑制破骨,降低血浆骨硬化蛋白的水平。可以抑制 s-CTX 的表达,促进 OC 和 BAP 表达,同时可以通过抑制 SCL 的合成来抑制破骨细胞活性。当然,本次研究也有其局限性,首先,本次研究的对象较少,且随访时间较少,不能很好的证实

12 个月甚至两年使用的效果;其次,药物的剂量是否合适也是影响因素,后期进一步研究有待需要。总的来说高血压合并骨质疏松症患者使用金天格胶囊治疗安全有效,是一种合适的防治老年高血压患者骨质疏松的方法,值得临床推广。

【 参 考 文 献 】

[1] Uyl DD, Nurmohamed MT, Tuyl LHV, 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 Research & Therapy*, 2011, 13(1): R5.

[2] 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4): 1179.

[3] Xu B, Han L, Liu H, et al. Cardiovascular disease and hip fracture among older inpatients in Beijing, China. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(19): 493696.

[4] Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet*, 2000, 355(2): 98.

[5] 陈鸿颜,王超群,周影,等. 金天格胶囊的短期疗效及其对骨转化标志物的影响:基于 44 名志愿者的研究报告. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8): 977-979.

Chen HY, Wang CQ, Zhou Y, et al. The short-term efficacy of Jin Tiange capsule and its effect on bone transformation markers: based on 44 volunteers. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(8): 977-979.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南

2010. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.

Chinese Journal of Hypertension Prevention and Treatment Guidelines. *Chinese Guidelines of Hypertension Prevention and Control* 2010. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2011, 39(7): 579-616.

[7] Zheng J, Guangjian MU, Zou J, et al. The relation between low bone mineral density and coronary heart disease in the elderly. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(10): 1212-1215.

[8] 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.

[9] Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2000, 55(2): 98.

[10] 祝捷,董崇周,徐将,等. 人工虎骨对原发性骨质疏松症患者骨钙素和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 的影响. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(2): 162-164.

Zhu J, Dong CZ, Xu J, et al. Effect of artificial tiger bone on osteocalcin and tartrate-resistant acid phosphatase 5b in patients with primary osteoporosis. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*, 2012, 15(2): 162-164.

[11] 张萌萌. 骨重建中的骨代谢指标. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(8): 866-873.

Zhang MM. Objective indicators of bone metabolism in bone remodeling. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(8): 866-873.

[12] Włodarski KH, Galus R, Brodzikowska A, et al. Sclerostin, an osteocytes-derived bone-forming inhibitor. *Chirurgia Narzadow Ruchu I Ortopedia Polska*, 2013, 78(78): 151-154.

(收稿日期:2017-04-04,修回日期:2017-07-22)