

· 临床研究 ·

伊班膦酸钠联合阿司匹林对冠心病合并骨质疏松症骨密度及骨代谢的影响

杨红英 李虹*

唐山市工人医院老年病科, 河北 唐山 063000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 12-1624-04

摘要: **目的** 观察伊班膦酸钠联合阿司匹林对绝经期冠心病患者骨密度及骨生化和代谢的影响。**方法** 89 例绝经后冠心病患者,按随机数字表法将其分为治疗组($n=44$)、对照组($n=45$)。治疗组给予伊班膦酸钠联合阿司匹林治疗,治疗期 12 个月。对照组给予阿司匹林治疗。测定治疗不同时间段患者,腰椎 L_{1-4} 、左股骨颈、Ward 三角骨密度及血清钙(Ca)、血磷(P)、 $1,25-(OH)_2D_3$ 、甲状旁腺激素(PTH)、I 型胶原交联 C 末端肽(CTX)及骨特异性碱性磷酸酶(BALP)水平的变化情况。**结果** 治疗 12 个月后,两组患者的骨密度都有不同程度提高,治疗组腰椎 L_{1-4} 、左股骨颈、Ward 骨密度均显著高于同时期对照组($P<0.05$);治疗 12 个月后,两组患者的血清 CTX 水平都有不同程度下降, BALP 明显上升($P<0.05$),而治疗组改变明显高于同期对照组($P<0.05$),血清钙(Ca)、血磷(P)、 $1,25-(OH)_2D_3$ 、甲状旁腺激素(PTH)无明显改变($P>0.05$)。**结论** 伊班膦酸钠联合阿司匹林能提升绝经期冠心病患者骨密度,改善骨生化和代谢状态。

关键词: 冠心病;骨质疏松症;伊班膦酸钠;阿司匹林

Effects of ibandronate and aspirin on bone mineral density and bone metabolism in patients with coronary heart disease complicated with osteoporosis

YANG Hongying, LI Hong*

Department of Geriatrics, Tangshan Workers Hospital, Tangshan 063000, China

* Corresponding author: LI Hong, Email: 2652372602@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the effects of ibandronate combined with aspirin on bone mineral density and bone biochemistry and metabolism in postmenopausal women with coronary heart disease. **Methods** 89 patients with postmenopausal coronary heart disease were randomly divided into treatment group ($n=44$) and control group ($n=45$) according to the random number table method. The control group received aspirin treatment, the treatment group received ibandronate combined with aspirin treatment for 12 months. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine 1-4 (L_{1-4}), femoral neck and Ward's area and the levels of serum calcium (Ca), serum phosphorus (P), $1,25-(OH)_2D_3$, parathyroid hormone (PTH), type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX) and bone specific alkaline phosphatase (BALP) were tested and recorded. **Results** After 12 months of treatment, bone mineral density of the two groups increased in different degrees, and the bone mineral density of L_{1-4} , left femoral neck and Ward's area in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After 12 months of treatment, serum CTX levels in both groups decreased in different degrees, BALP increased significantly ($P<0.05$), and the treatment group had significantly higher levels than the control group ($P<0.05$). Serum Ca (Ca), phosphorus (P), $1,25-(OH)_2D_3$ and parathyroid hormone (PTH) did not change significantly ($P>0.05$). **Conclusion** Ibandronate combined with aspirin improved bone mineral density and bone biochemical and metabolic status in women with postmenopausal coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; osteoporosis; ibandronate; aspirin

骨密度(bone mineral density, BMD)的降低是骨质疏松症的主要特征,由于全球人口老龄化,近年

来骨质疏松症的发病率急剧上升。美国 2010 年有将近 5 400 万成年人患骨质疏松症或骨量减少,预计 2010 年至 2030 年这一数字将增至 7 080 万^[1]。骨质疏松症最严重的并发症脆性骨折的发生率也随

* 通信作者: 李虹, Email: 2652372602@qq.com

着骨质疏松的高发病率成比例地增加,导致长期残疾,患病死亡率高,给家庭和社会造成巨大的经济负担^[2]。许多流行病学和临床证据显示 BMD 与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)之间存在关联。CAD 是最常见的心脏病类型,这是全球范围内造成死亡的主要原因,在美国每 4 例死亡中几乎就占了 1 例^[3]。BMD 和 CAD 都是高度遗传性状,骨密度降低疾病(如骨质疏松和骨质减少)和 CAD 患病率高,在老年人中经常同时发生^[3]。据报道^[4],在健康男性中,BMD 与其 10 年 CAD 危险呈负相关,而在女性中,年度 BMD 损失略有增加,与冠状动脉钙化较高有关,这是造成内部斑块的主要原因,最终导致 CAD 的冠状动脉内膜硬化。骨质疏松症和冠心病具有共同的危险因素,如血脂异常,雌激素和维生素 D 缺乏^[5],GWAS 分析显示 BMD 和 CAD 危险因素(如脂蛋白胆固醇和血压)之间存在强烈的遗传重叠^[6]。涉及骨矿化和冠状动脉钙化的分子途径非常相似,同时在血管钙化斑块中鉴定出包括破骨细胞和成骨细胞的骨髓细胞^[7]。此外,在小鼠模型中,骨保护素的缺失引起骨质疏松和血管钙化^[7]。近年来大量的研究表明伊班膦酸钠和阿司匹林对骨质疏松症患者骨密度有保护作用,鉴于此,我们假设伊班膦酸钠和阿司匹林联合应用可以减少冠心病合并骨质疏松症患者骨密度降低,探索两种药物联合使用进行组合治疗的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月在我院就诊的绝经后骨质疏松症合并冠心病患者,共 234 例。入选标准按照中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会 2011 年制定的《原发性骨质疏松症诊治指南》推荐的 OP 诊断标准:经双能 X 线骨密度测定仪测定 BMD 降低程度 ≥ 2.5 个标准差。已经确诊为冠心病且为稳定期。排除标准:患有慢性内分泌系统疾病如甲状腺疾病或糖尿病;急性或慢性内科疾病如心脏、肝脏和肾脏疾病;使用甾体药物(泼尼松龙,地塞米松和倍他米松);在过去 6 个月内使用激素疗法(HT);在过去的 2 年中使用抗骨质疏松药物(阿司匹林和双膦酸盐);有吸烟史或饮酒史的女性也被排除在外。其中 145 例患者因排除标准而被剔除,实际入组 89 例,均处于冠心病的稳定期。所有受试者随机分为 2 组即治疗组(44 例)和对照组(45 例)。治疗组:年龄(67.3 ± 6.8)岁,身高($1.58 \pm$

0.06)m,体重(61.7 ± 7.8)kg,绝经时间(11.03 ± 5.58 年);对照组:年龄(66.7 ± 6.3)岁,身高(1.59 ± 0.07)m,体重(60.3 ± 7.1)kg,绝经时间(10.23 ± 4.65)年。在实验前,详细向受试者说明本研究目的、内容、实验程序,自愿签字同意参加实验。经统计检验,两组间年龄、身高、体重、绝经时间无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有患者均给予常规康复及阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,100 mg/d)作为基础治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用伊班膦酸钠注射液(商品名:艾本,南京恒生制药厂生产,批号:G20 140 112 A),首次给予 2 mg 静脉注射,此后给予 3 mg,每隔 3 个月注射 1 次。治疗时间为 12 个月,随访过程中两组患者不使用任何其他抗骨质疏松类药物。

1.3 检测方法

1.3.1 BMD 测定:使用 Lunar DPXMD 双能 X 线骨密度仪(Lunar 7164,GE 和 Madison,WI)测量治疗前及治疗后 12 个月两组患者腰椎 L_{1-4} 、左股骨颈、Ward 三角区的骨密度。

1.3.2 血钙、血磷和骨代谢指标的测定:受试者肘前静脉取血 5 mL,血样在室温下放置 15 min,3 000 r/min,离心 10 min,得到血清层。利用 Olympus AU640 全自动生化仪对受试者的血清进行血钙(Ca)、血磷(P)检验。采用酶联免疫吸附法检测血清降钙素(CT);应用放射免疫法(RIA)测定 $1,25-(OH)_2D_3$ 、甲状旁腺激素(PTH)、I 型胶原交联 C 末端肽(cross-linked C-terminal telopeptides of type I collagen,CTX)及骨特异性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP),所有试剂均购于江苏晶美生物科技有限公司,具体检测步骤参考说明书。

1.4 统计学处理

采用统计软件 SPSS 19.0 处理数据,计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMD 的改变

治疗 12 个月后,两组的腰椎(L_{1-4})、股骨颈、Ward 三角 BMD 与治疗前相比有所增加,治疗组 BMD 增加更为明显,和对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 12 个月 BMD 比较($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)Table 1 Comparison of BMD before and after 12 months of treatment ($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)

组别	腰椎(L ₁₋₄)	左股骨颈	Ward 三角	
治疗组	治疗前	0.789 ± 0.123	0.669 ± 0.113	0.474 ± 0.115
	治疗后	0.804 ± 0.134 * #	0.684 ± 0.126 * #	0.488 ± 0.124 * #
对照组	治疗前	0.788 ± 0.117	0.670 ± 0.114	0.475 ± 0.123
	治疗后	0.797 ± 0.132 *	0.678 ± 0.123 *	0.483 ± 0.127 *

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时期对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 骨代谢及生化指标

表 2 两组生化及代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of biochemical and metabolic indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别		Ca ²⁺ /(mmol/L)	P ³⁺ /(mmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ /(pg/mL)	CT/(pg/mL)	PTH/(ng/L)
治疗组	治疗前	2.45 ± 0.69	1.64 ± 0.46	32.31 ± 9.53	13.34 ± 2.38	33.67 ± 9.34
	治疗后	2.51 ± 0.72	1.65 ± 0.44	32.34 ± 9.35	14.24 ± 2.12	33.23 ± 8.92
对照组	治疗前	2.43 ± 0.66	1.66 ± 0.48	33.25 ± 9.34	13.44 ± 2.23	33.23 ± 8.43
	治疗后	2.52 ± 0.73	1.64 ± 0.47	32.32 ± 9.32	14.14 ± 2.52	34.03 ± 8.32

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时期对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 12 个月骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of bone metabolic index of before and after 12 months treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别人数		CTX/(ng/mL)		BALP/(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	44	11.56 ± 4.56	6.45 ± 2.54 ^{*#}	91.23 ± 9.34	102.34 ± 11.97 ^{*#}
对照组	45	11.98 ± 4.54	9.23 ± 3.34 [*]	90.25 ± 9.16	95.34 ± 9.34 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时期对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松症是一种常见疾病,其特征为老年人骨量减少,骨微结构恶化和脆性增加,分为原发性和继发性骨质疏松症。包含特发性骨质疏松症的原发性骨质疏松是一种常见的临床疾病,特别是在绝经后妇女和老年人中,随着人类寿命的延长,发生率更高。继发性骨质疏松症是由某种药物(如糖皮质激素和肝素)或某种疾病(如 Huppert's 病,糖尿病和库欣综合征)引起的。由于骨强度较弱,骨质疏松可能引起骨质疏松性骨折。骨质疏松性骨折术后可出现骨不愈合,特别是骨折部位骨缺损较多的患者。由骨质疏松性骨折不愈合导致的劳动能力丧失和死亡,是最常见的并发症,给家庭带来沉重的负担。骨质疏松性骨折的治疗是困难的,为了尽量减少负面结果,必须尽早采取积极的预防和治疗。日前对于这类疾病的治疗包括手术治疗和药物。可以使用髂骨自体移植、假体或同种异体移植进行手术治疗,使用改善局部骨组织代谢试剂如骨形态发生蛋

白(BMP)。治疗药物包括双膦酸盐,降钙素,甲状旁腺激素和钙剂等。

2.3 两组治疗前后骨转换指标 CTX、BALP 比较

治疗前两组比较,血清 CTX 和 BALP 无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 个月后,两组的 CTX 和 BALP 与治疗前水平相比明显改变,治疗组改变更明显,和对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

白(BMP)。治疗药物包括双膦酸盐,降钙素,甲状旁腺激素和钙剂等。

双膦酸盐(BPs)是与无机焦磷酸盐类似并可抑制骨吸收的化合物。双膦酸盐被分为两类(非氮和氮的 BP),主要通过抑制破骨细胞附着于骨基质和诱导细胞凋亡作用来调节骨折愈合早期骨形成和再吸收之间的平衡^[8]。它们也影响成纤维细胞,静脉内皮细胞、成骨细胞的活力和迁移能力^[9]。它用于治疗恶性肿瘤,骨骼代谢性疾病(佩吉特氏病),骨质疏松症或骨质疏松症相关疾病(腰椎间盘突出)和恶性肿瘤高钙血症^[10]。阿仑膦酸钠作为当前应用较为广泛的双膦酸盐,疗效确切,可以显著增加腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度^[11]。但该药需逐日空腹吞服,且服药后必须大量饮水、保持坐立位半小时,且 2 h 内不得进食,限制了其广泛使用。伊班膦酸钠(Ibandronate)属于第三代含氮 BP,由第二代通过用饱和烃或咪唑环取代氨基中的氢而产生,其服药间隙期长,仅需每个季度接受静脉输注即可,患者的依从性良好,因而迅速普及于临床。临床上相关

研究颇多证实该药在治疗及预防骨质疏松方面具有很大的潜力^[12],和以前的双膦酸盐类药物相比,在消化道内吸收较少,在人体内的生物利用度仅 0.63%^[13]。

骨代谢受许多内源性和外源性因素的影响。前列腺素 E2(PGE 2)是环氧合酶(COX)合成的炎性细胞因子的前体,是影响骨代谢的因素之一^[14]。它对于成骨细胞和骨组织的形成是必不可少的,并且可能通过改变 RANKL-OPG 轴来影响破骨细胞的形成^[14]。前列腺素 E2 在骨细胞中机械信号的传导中也是重要的。阿司匹林是非甾体抗炎药(NSAIDs)的原型药,具有已知的解热,止痛和抗炎症作用。它通过与丝氨酸 530(乙酰化)的羟基形成不可逆的共价键而抑制 COX 的所有异构形式,从而阻止花生四烯酸进入酶^[14]。由于其消化道出血的不良副作用,阿司匹林被选择性 COX-2 抑制剂替代治疗发热,疼痛和炎症^[14]。据观察^[15],固定化导致胫骨干骺端区域的标准化骨含量显著下降,并且固定肢体的骨中 PGE 水平与移动肢体相比增加。阿司匹林治疗可显著降低这些动物的骨丢失率和 PGE 水平^[15]。

笔者的研究结果表明绝经后骨质疏松症合并冠心病患者服用阿司匹林可以改善腰椎及髌部骨密度,改善 CTX 和 BALP 水平。联合伊班膦酸钠治疗的治疗组其腰椎和髌部骨密度提高更为明显,且进一步降低了 CTX 水平和升高 BALP 水平,提示成骨活性明显增加,骨再吸收抑制更为明显。这些结果表明绝经后骨质疏松症合并冠心病患者使用阿司匹林联合伊班膦酸钠对骨密度的保护作用明显,且改善骨转换速度,是一种适合、有效的方法,值得临床使用。

【参 考 文 献】

- [1] Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2014, 29 (11): 2520-2526.
- [2] Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, et al. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide [J]. Handbook of the Psychology of Aging, 2017, 26 (3): 289-313.
- [3] Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-360.
- [4] Campos-Obando N, Kavousi M, Je RVL, et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study [J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): 278-283.
- [5] Marini F, Brandi ML. Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? [J]. International Journal of Hypertension, 2010, 2010: 360-373.
- [6] Reppe S, Wang Y, Thompson WK, et al. Genetic Sharing with Cardiovascular Disease Risk Factors and Diabetes Reveals Novel Bone Mineral Density Loci [J]. Plos One, 2015, 10 (12): e0144531.
- [7] Eastell R, Newman C, Crossman DC. Cardiovascular disease and bone[J]. Archives of Biochemistry & Biophysics, 2010, 503 (1): 78-83.
- [8] Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling [J]. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2010, 11 (4): 219-227.
- [9] Walter C, Pabst A, Ziebart T, et al. Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro[J]. Oral Diseases, 2015, 17(2): 194-199.
- [10] Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents [J]. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, 2005, 34(3): 521-535.
- [11] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1189-1199.
- [12] Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension[J]. Clinical Rheumatology, 2008, 27(8): 955-960.
- [13] Bonnick SL, Silverman S, Tanner SB, et al. Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate[J]. Journal of Womens Health, 2009, 18(7): 935-943.
- [14] Chin KY. A Review on the Relationship between Aspirin and Bone Health[J]. Journal of Osteoporosis, 2017, 2017(4): 1-8.
- [15] Waters DJ, Caywood DD, Trachte GJ, et al. Immobilization increases bone prostaglandin E. Effect of acetylsalicylic acid on disuse osteoporosis studied in dogs [J]. Acta Orthopaedica Scandinavica, 2009, 62(3): 238-243.

(收稿日期: 2018-03-02;修回日期: 2018-04-14)