

· 临床研究 ·

维生素 E 联合雷洛昔芬对绝经后女性骨质疏松症影响的临床观察

李刚* 陈磊

石河子医学院第一附属医院骨二科, 新疆 石河子 832008

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0833-04

摘要: **目的** 初步探索维生素 E 联合雷洛昔芬治疗绝经后女性骨质疏松症的安全性及有效性。**方法** 将 120 名绝经后妇女随机分为治疗组和对照组, 治疗组使用维生素 E 联合雷洛昔芬干预, 对照组单纯予以雷洛昔芬干预。在试验前及试验干预 12 个月后分别检测两组受试者的腰椎及髋部骨密度、血清骨代谢指标、细胞因子水平及研究期间的药物不良反应和骨折发生率。**结果** 干预 12 个月后两组患者腰椎(L1~4)及左侧股骨颈的骨密度明显增加, 而治疗组的骨密度水平显著高于对照组 ($P<0.05$); 干预 12 个月后治疗组血清 BGP、ALP、IL-6、TNF- α 、IL-10 及 TGF- β 1 的水平均明显改变, 而治疗组上述指标的改变均较对照组更为明显, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗组骨折发生率明显下降, 和对照组比较, 差异有明显统计学意义 ($P<0.05$), 而药物不良反应的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 维生素 E 联合雷洛昔芬能有效保护绝经后妇女髋部及腰椎骨密度, 改善骨代谢及炎症因子水平, 降低骨折发病率, 具有较好的安全性。

关键词: 雷洛昔芬; 维生素 E; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢

Clinical observation of the effect of vitamin E combined with raloxifene on postmenopausal osteoporosis

LI Gang*, CHEN Lei

The Second Affiliated Hospital of Shihezi Medical College, Shihezi 832008, China

* Corresponding author: Li Gang, Email: 2105677292@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the safety and efficacy of vitamin E combined with raloxifene on the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 120 postmenopausal women were randomly divided into the treatment group and the control group. Postmenopausal women in the treatment group received vitamin E combined with raloxifene and those in the control group received raloxifene only. Bone mineral density (BMD), serum bone metabolic index, cytokine level, the incidence of adverse reactions, and the incidence of fracture were measured in the two groups before and after 12 months of the treatment. **Results** BMD of the lumbar vertebrae (L1-4) and the left femoral neck increased significantly after 12 months of the intervention, while BMD of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After 12 months of the intervention, the levels of BGP, ALP, IL-6, TNF- α , IL-10, and TGF- β 1 of both groups changed significantly. The levels of BGP, ALP, IL-6, TNF- α , IL-10, and TGF- β 1 changed more obviously in the treatment group compared with the control group ($P<0.05$). The incidence of fracture decreased significantly in the treatment group compared with the control group ($P<0.05$). The adverse drug reactions were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Vitamin E combined with raloxifene can effectively protect the hip and lumbar vertebra BMD, change the level of bone metabolism and inflammatory factors, reduce the incidence of fracture, and the safety is better.

Key words: raloxifene; vitamin E; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; bone metabolism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种与年龄密切相关的疾病,以骨量减少和骨组织细微结构被破

坏为特征,临床表现为骨骼疼痛,骨脆性增加,易发生骨折^[1]。随着中国逐渐进入老龄化社会,与年龄密切相关的疾病越来越受到人们的关注,近年来骨质疏松症已成为中老年人群的重要健康问题之一,尤其是绝经后骨质疏松症。绝经后骨质疏松症属于

* 通信作者: 李刚, Email: 2105677292@qq.com

原发性骨质疏松症中最常见的一类,好发于女性绝经后 5~10 年内,以骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降、骨微结构退变、脆性骨折风险性增加为特征^[2]。雌激素替代疗法目前是预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症的首选,雷洛昔芬能够在避免雌激素不良反应^[3]的同时显著改善骨转换率,对骨质的丢失起到保护作用^[4]。有研究^[5]表明适量补充维生素 E 制剂对绝经后骨质疏松症患者的骨密度有保护作用,并且可以提高血清雌激素水平,改善骨代谢失衡。本文主要对绝经后骨质疏松症患者开展维生素 E 与雷洛昔芬联合治疗的疗效进行初步探索,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月至 2016 年 5 月在我院就诊的 156 例绝经后骨质疏松患者,均伴有骨质疏松引起的自发性腰背痛或其他部位疼痛。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,即骨密度降低程度 ≥ 2.5 个标准差为骨质疏松。排除标准:各种钙磷代谢异常的疾病;内分泌系统疾病如甲状腺功能异常;骨髓及骨骼系统肿瘤;脊髓系统病变;运动系统异常;治疗之前服用抗骨质疏松症相关药物或对维生素 E 及雷洛昔芬过敏者。其中有 36 例患者因排除标准被剔除,实际入组 120 例。入组患者随机被分为治疗组 ($n=60$) 和对照组 ($n=60$)。治疗组患者年龄为 60~80 岁,平均 (67.3 ± 10.4) 岁,平均绝经年龄为 (49 ± 4.34) 岁,平均身高 (158 ± 9.42) cm,平均体重 (50.7 ± 8.78) kg;对照组患者年龄为 59~79 岁,平均 (67.5 ± 9.4) 岁,平均绝经年龄为 (48 ± 4.42) 岁,平均身高为 (158 ± 9.23) cm,平均体重 (50.3 ± 8.25) kg。治疗截止时共 112 例 (93.34%) 完成治疗 1 年后随访。

1.2 治疗方法

所有患者每日口服碳酸钙 D3 咀嚼片 1 片作为基础措施。对照组给予患者盐酸雷洛昔芬片 (江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:20160212,规格:每片 60 mg 治疗;治疗组在对照组治疗的基础上加用维生素 E (浙江医药股份有限公司生产,批号:20160201,每片含维生素 E 50 mg,1 片/次,3 次/d),两组患者治疗为期 12 个月。本研究经我院伦理委员会批准,且均获患者知情同意。

1.3 指标测定

采用美国通用公司生产的双能 X 线骨密度仪测量两组患者治疗前、治疗后 12 个月腰椎 (L1~4) 及左侧股骨颈的 BMD;分别于治疗前和治疗 12 个月后抽取两组患者静脉血,分离血清,检测血清骨钙素 (BGP) 和碱性磷酸酶 (ALP) 含量、血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10) 及转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平;同时记录治疗期间药物的不良反应及患者血、尿常规,肝、肾功能的变化情况及骨折发生率。

1.4 统计学分析

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差表示。使用 Kruskal-Wallis 检验或方差分析 (ANOVA) 进行统计学分析,然后使用 SPSS 19.0 进行单重比较的 Student's *t* 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度改变

治疗前,两组患者腰椎 (L1~4) 及左侧股骨颈的 BMD 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 12 个月后,腰椎 (L1~4) 及左侧股骨颈的 BMD 与治疗前相比均有上升 ($P < 0.05$)。相对于对照组,治疗组的 BMD 有明显增加,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组治疗前及治疗后 12 个月骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$, g/m²)

Table 1 Comparison of BMD between the two groups before and after 12 months of the treatment ($\bar{x} \pm s$, g/m²)

组别	腰椎 (L1~4)	左侧股骨颈
对照组		
治疗前	0.791 $\pm$ 0.124	0.669 $\pm$ 0.102
治疗后	0.808 $\pm$ 0.138 ^{*#}	0.680 $\pm$ 0.111 ^{*#}
治疗组		
治疗前	0.792 $\pm$ 0.127	0.669 $\pm$ 0.105
治疗后	0.816 $\pm$ 0.134 [*]	0.688 $\pm$ 0.115 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 骨代谢指标 BGP 和 ALP 改变

治疗前,两组患者 BGP 及 ALP 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 12 个月后两组 BGP 及 ALP 与治疗前相比均有明显改变 ($P < 0.05$)。相对于对照组,治疗组的改变更加明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 细胞因子水平改变

治疗前,两组患者细胞因子水平比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 12 个月后两组患者的 IL-6、TNF- α 、IL-10 及 TGF- β 1 与治疗前相比均有明

显改变($P<0.05$)。相对于对照组,治疗组的改变更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 2 两组治疗前及治疗后 12 个月骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of bone metabolism between the two groups before and after 12 months of the treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	BGP/($\mu\text{g/L}$)	ALP/(IU/L)
对照组		
治疗前	68.04 $\pm$ 0.21	88.29 $\pm$ 8.43
治疗后	78.16 $\pm$ 0.16 [*] #	96.34 $\pm$ 8.46 [#]
治疗组		
治疗前	68.05 $\pm$ 0.19	88.32 $\pm$ 8.45
治疗后	85.34 $\pm$ 0.28 [*]	106.72 $\pm$ 7.98 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前及治疗后 12 个月细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of cytokine levels the two groups before and after 12 months of the treatment ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	IL-6	TNF- α	IL-10	TGF- β 1
对照组				
治疗前	31.24 $\pm$ 5.96	127.65 $\pm$ 19.45	19.78 $\pm$ 4.34	73.23 $\pm$ 10.43
治疗后	25.45 $\pm$ 5.39 [*]	120.34 $\pm$ 18.12 [*]	20.45 $\pm$ 4.84 [*]	76.43 $\pm$ 10.96 [*]
治疗组				
治疗前	31.24 $\pm$ 5.96	127.55 $\pm$ 19.57	19.76 $\pm$ 4.54	73.12 $\pm$ 10.23
治疗后	20.37 $\pm$ 4.39 [*] #	114.34 $\pm$ 17.02 [*] #	22.23 $\pm$ 4.93 [*] #	80.45 $\pm$ 11.87 [*] #

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

随着近年来我国老年人群数量的不断增加,与增龄相关的疾病越来越受到人们的关注。作为绝经后妇女最常见的疾病之一,骨质疏松症越来越影响到中老年人群的健康,尤其是骨质疏松症并发骨折,由于其带来的高额经济负担加上严重危害患者健康,高致残率及死亡率,会进一步给家庭和社会带来影响,因此合适有效的骨质疏松症防治方法显得非常重要。骨重建过程的稳定进行依赖于成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞引起的骨吸收的平衡发挥主导作用^[6]。由于绝经后女性体内雌激素的相对缺乏,导致破骨细胞数量及活性增加,出现骨吸收活跃,骨量迅速丢失,最终表现为骨密度降低。虽然雌激素替代疗法可以改善绝经后妇女的骨质疏松症状,但是一系列严重的并发症如妇科肿瘤等限制了这种方案的实施^[7]。雷洛昔芬较以往的雌激素不同,虽然具有雌激素相似功能,但是经过长期的研究发现,它并不会增加妇科肿瘤的风险,同时还会降低其风险^[8]。

骨质疏松形成的一个重要原因是负责合成骨基质的成骨细胞数量和活性下降,在一定程度上与氧自由基增加、抗氧化剂水平降低相关。维生素 E 是

2.4 两组不良反应及骨折的发生率

研究期间对照组出现不良反应 5 例,其中恶心、呕吐 2 例,便秘 3 例;治疗组出现不良反应 7 例,其中胃部不适 3 例,便秘 4 例;未进行明显治疗后好转。两组患者之间药物不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间治疗组出现骨折 4 例,3 例腰椎压缩性骨折,1 例桡骨远端骨折;对照组出现骨折 8 例,4 例腰椎压缩性骨折,1 例桡骨远端骨折,1 例股骨颈骨折,2 例股骨粗隆间骨折,两组骨折发生率比较无统计学意义($P<0.05$)。

细胞内防御机制的一部分,保护成骨细胞免受自由基的损伤^[9]。维生素 E 可以通过促进成骨和抑制破骨来影响骨质疏松,且促进成骨的效果比抑制破骨的效果更加明显。同时笔者发现血清中的细胞因子水平如 IL-6 及 TNF- α 、IL-10 明显降低,这表明维生素 E 治疗骨质疏松的机制之一就是抑制炎症反应,通过减少氧化应激的产生,实现对骨的保护^[10]。补充维生素 E 能显著提高老龄鼠股骨强度,表现在更高的极限荷载、弯屈载荷和刚度以及对骨质性能的改善如明显提高弯屈应力和提升挠曲弹性模量方面^[11]。

骨质疏松症患者体内各种细胞因子水平明显增高,这些细胞因子在骨质疏松进展过程中有着重要的作用,这些炎症因子不仅可以刺激破骨细胞增殖及分化,同时会进一步提高破骨细胞活性,有助于加速骨基质的降解,增加骨组织的再吸收^[12]。笔者的研究表明维生素 E 联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者的骨组织保护作用明显优于单独使用雷洛昔芬,与绝经后骨质疏松症发生机制中雌激素降低和免疫途径有关。雷洛昔芬抗骨质疏松的作用主要通过模拟雌激素的作用来实现^[13],而维生素 E 主要通过抗氧化及抗炎反应来达到其效果^[14],两者联合使用能够进一步促进骨质疏松症患者骨密度升高,且明显改

善骨代谢异常,最终实现骨折发病率降低。

总的来说,雷洛昔芬联合维生素 E 是一种能够提高绝经后女性骨密度及降低骨折发病率的方法,且能改善因绝经后雌激素不足而出现的骨代谢异常,降低细胞因子水平,值得临床推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] Lindsay R. Osteoporosis treatment and fracture outcomes [J]. *Jama Internal Medicine*, 2015, 175(6): 921.
 - [2] Povozornyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine [J]. *Archives of Osteoporosis*, 2017, 12(1): 53.
 - [3] Lambertini M, Mastro LD, Viglietti G, et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage breast cancer [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2017, 18(1): 4.
 - [4] Roger B, Geert C. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management [J]. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 2018, 32(5): 669-684.
 - [5] 王宏星, 徐海泉. 碳酸钙 D3 片联合维生素 E 与碳酸钙 D3 片单用对绝经女性骨质疏松症的疗效比较 [J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(3): 342-344.
 - [6] Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2005, 328(3): 688-696.
 - [7] 戴哲浩, 戴如春, 萧毅, 等. 骨质疏松症药物治疗进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(11): 894-906.
 - [8] Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, et al. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 86(1): 16-23.
 - [9] Nazrun AS, Khairunnur A, Norliza M, et al. Effects of palm tocotrienols on oxidative stress and bone strength in ovariectomised rats [J]. *Medicine & Health*, 2008, 20(5): 156-158.
 - [10] 雷泽, 付正启, 木晓云, 等. 补充维生素 E 有益骨健康 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(9): 709-712.
 - [11] Sibonga JD, Zhang M. Restoration of bone mass in the severely oteopenic senescent rat [J]. *Journals of Gerontology*, 2000, 55(2): B71-B78.
 - [12] 沃晓磊. 老年骨质疏松骨折患者血清各类炎症细胞因子表达分析 [J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(1): 62-63.
 - [13] Schoultz EV, Rutqvist IE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The stockholm randomized trial [J]. *Breast Cancer Research*, 2005, 7(4): 168.
 - [14] PhD NAPM, Hays RD, MS WECM. Linguistic disparities in health care Access and health status among older adults [J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2006, 21(7): 786.
- (收稿日期: 2017-07-11; 修回日期: 2017-12-04)
-
- (上接第 803 页)
- [10] Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(3): 739-743.
 - [11] Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 400-406.
 - [12] Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, et al. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(3): 1099-1105.
 - [13] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2961.
 - [14] ZA Ö, Yesil Y, Kuyumcu ME, et al. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 57(1): 81-85.
 - [15] Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes [J]. *Bone*, 2009, 45(2): 174.
 - [16] Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(3): 305-312.
 - [17] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(5): 319-332.
- (收稿日期: 2018-08-11; 修回日期: 2018-08-27)