

· 临床研究 ·

中老年高血压患者使用培哚普利治疗 3 年对骨密度及骨代谢指标的影响

秦川* 艾芬 付晓幸

华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院, 湖北 武汉 430000

中图分类号: R45 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0390-04

摘要: **目的** 探索中老年高血压患者使用培哚普利治疗 3 年对骨密度及骨代谢指标的影响。**方法** 138 例老年高血压并骨质疏松患者随机分为治疗组($n=69$)和对照组($n=69$)。治疗组患者给予培哚普利治疗,对照组给予苯磺酸左旋氯氨地平片治疗。治疗 3 年,测定治疗前及治疗后 36 个月的血清 I 型胶原交联 C 末端肽(CTX),抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)和骨特异性碱性磷酸酶(BALP)和骨密度值(腰椎 L_{1-4} 及股骨粗隆、左侧股骨颈、Ward 三角区)的水平。**结果** 治疗后 3 年后,两组 BALP 及腰椎 L_{1-4} 及股骨粗隆、左侧股骨颈、Ward 三角区 BMD 水平显著升高,而 CTX 和 TRAP 水平显著降低($P<0.05$);而治疗组治疗后 BALP、s-CTX、TRAP 及腰椎 L_{1-4} 及股骨粗隆、左侧股骨颈、Ward 三角区 BMD 水平改变显著优于对照组($P<0.05$)。**结论** 长期培哚普利治疗对高血压合并骨质疏松患者的骨密度和骨代谢有一定的疗效。

关键词: 高血压;骨质疏松;骨密度;培哚普利;降压药

Effect of 3-year perindopril treatment on bone mineral density and bone metabolism in middle-aged and elderly patients with hypertension

QIN Chuan*, AI Fen, FU Xiaoxing

Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

* Corresponding author: QIN Chuan, Email:2196180465@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of 3-year perindopril treatment on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in middle-aged and elderly patients with hypertension. **Methods** One hundred and thirty-eight patients with hypertension and osteoporosis were randomly divided into treatment group ($n=69$) and control group ($n=69$). Patients in the treatment group received perindopril and in the control group received levofloxacin benzenesulfonate, respectively. Treatment lasted for 36 months. The levels of serum type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX), tartrate Acid Phosphatase (TRAP), bone specificity of alkaline phosphatase (BALP), and BMD of the lumbar L_{1-4} and femur trochanter, left femoral neck, and Ward's triangle were measured before and 36 months after the treatment. **Results** After 36-month treatment, the levels of BALP and BMD of the lumbar L_{1-4} and femur trochanter, left femoral neck, Ward's triangle increased significantly, but the levels of CTX and TRAP decreased significantly ($P<0.05$). After the treatment, BALP, CTX, and TRAP, and BMD of the lumbar L_{1-4} and femur trochanter, left femoral neck, Ward's triangle were significantly better in the treatment group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Long-term perindopril treatment has a certain effect on BMD and bone metabolism in patients with hypertension and osteoporosis.

Key words: hypertension; osteoporosis; bone mineral density; perindopril; anti-hypertension drug

骨质疏松症是最常见的代谢性骨病,在全世界被认为是一个公共卫生问题;其最突出的特点是骨密度降低,这使得个体容易发生骨折。评估骨密度

的方法,目前的金标准是非侵入性、简单且无害的双能 X 射线吸收测定法(DXA)。根据世界卫生组织的标准, T 值低于 -2.5 时为骨质疏松。骨质疏松症被称为多因素疾病,因此某些疾病,例如甲状腺机能亢进、性腺功能障碍、类风湿性关节炎、库欣综合征

* 通信作者: 秦川, Email:2196180465@qq.com

以及某些药物(如可的松)的长期使用可引发骨质疏松。其他因素也可导致骨质疏松症的发展,如活动较少或体重不足超过 10%、而年轻人的体重或 BMI 低于 19、遗传因素和酒精成瘾^[1],近年来特别是亚洲一些国家的骨质疏松症发病率不断升高^[2]。高血压和骨质疏松性骨折是与年龄相关的疾病,其发病率在 65 岁之后迅速增加。超过 50% 的老年人接受高血压治疗^[3];到 80 岁时,骨质疏松性骨折的发生率是心血管疾病事件的 5 倍以上^[4]。实验室研究证明,血管紧张素 II 是破骨细胞活性的有效刺激物^[5]。临床研究发现 ACE 抑制剂(ACEI)能够提高患者的骨密度(BMD)并降低骨折风险^[6]。根据 ACE 抑制剂的骨保护性质的临床观察,动物研究表明,ACEI 治疗可抑制雌激素缺乏引起的骨密度降低并加速骨愈合^[7-8]。考虑到心血管疾病中常见的高血压和骨密度密切相关,因此本研究目的是观察骨质疏松症伴高血压患者使用培哚普利和苯磺酸左旋氯氨地平片经过 3 年治疗对其骨转换指标及骨密度的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料

参加该研究的 138 例初步诊断为老年高血压合并骨质疏松(T 值低于 -2.5)患者,有 84 名女性和 54 名男性(年龄 55~75 岁,平均 65 岁)。参与者被随机分配到治疗组或对照组。排除标准为:因高处坠落,严重创伤或暴力致骨折患者;原发性甲状旁腺功能亢进,库欣综合征,甲状腺疾病或其他明显影响骨代谢的疾病患者;使用抗葡萄糖菌类药物,精神药物,抗凝血药物用药史的患者;脑血管疾病,严重视力损害,严重神经肌肉疾病或者其他明显影响平衡的疾病患者。所有参与者在解释研究方案后,签署了知情同意书并参与研究。

两组患者均给予钙尔奇 1 次 1 片(600 mg),1 日 2 次作为基础治疗。治疗组口服施维雅(天津)制药有限公司生成的培哚普利片 4 mg/d;对照组口服苯磺酸左旋氯氨地平片 1 次/d,2.5 mg/次治疗,两组均治疗 36 个月。所有参与者在整个研究过程中不改变他们的生活习惯(饮食,睡眠和体力活动时间)。

1.2 疗效评价

治疗前后使用双能 X 射线吸收测定法(Lunar Prodigy Advance; GE Healthcare, USA)用于测量腰椎 L₁₋₄ 及股骨粗隆、左侧股骨颈、Ward 三角区的

BMD。根据制造商的说明将患者置于适当位置。然后捕获并分析图像,并参考世界卫生组织诊断标准(T 值和 g/cm^2)报告结果。将患者的连续扫描区域的变化调整到 5% 的范围内。骨密度的测量精度对于 L₁₋₄ 为 0.8%,对于股骨颈为 1.9%,对于股骨粗隆为 1.2%,对于 Ward 三角区为 1.3%。

检测受试前及受试 6 个月后血清骨转换标志物的变化:检测血清 I 型胶原交联 C 末端肽(cross-linked C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX),抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)和骨特异性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)。使用自动化 Roche electrochemiluminescence 系统(Roche Diagnostics GmbH, Germany)测量血清 CTX, TRAP 和 BALP 水平。所有试剂盒的使用均按照制造商的方案进行。测定内和测定间变异系数<4%。

1.3 统计学处理

所有数据均以均数±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 软件进行单重比较的 Student t 检验。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

两组受试者的基线特征如表 1 所示,两组的年龄、体重、身高、BMI 和雌二醇方面以及基线 BMD 和骨代谢指标比较差异无统计学意义(P 均>0.05),参与者完成了 3 年后的最终随访并完善相关检测指标。

表 1 两组基线临床特征及危险因素分析($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Baseline clinical characteristics and analysis of risk factors in two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组	对照组	P 值
年龄/岁	61.1±3.8	62.0±4.0	0.122
绝经年龄/岁	51.6±2.8	52.0±2.9	0.088
体重/(kg)	59.65±5.76	60.01±6.04	0.563
身高/(m)	1.65±0.24	1.64±0.23	0.353
BMI/(kg/m ²)	23.76±2.33	24.02±2.54	0.135
雌二醇/(pmol/mL)	37.33±12.34	38.34±13.26	0.655

治疗 36 个月后,治疗组患者血清 CTX、TRAP 和 BALP 水平较治疗前均有不同程度改变,和治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组的 CTX、TRAP 和 BALP 水平较治疗前有所改变($P<0.05$),见表 2。

表2 两组骨代谢指标水平变化的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the changes in the bone metabolism levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CTX/(nmol/L)	11.45±4.32	7.05±3.43 * #	11.33±4.34	13.67±4.63 *
TRAP/(U/L)	2.53±0.56	1.56±0.38 * #	2.49±0.54	2.96±0.54 *
BALP/(U/L)	91.67±8.58	108.33±9.54 * #	89.98±8.16	96.32±7.52 *

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

治疗36个月后,治疗组患者腰椎 L_{1-4} 、股骨颈、股骨粗隆及Ward三角区的骨密度均较治疗前显著增高,和治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组的腰椎 L_{1-4} 、股骨颈、股骨粗隆及Ward三角区的骨密度较之前有所降低($P<0.05$),见表3。

表3 两组骨密度变化的比较($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of changes of BMD between the two groups ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
L_{1-4}	0.72±0.12	0.85±0.09 * #	0.71±0.07	0.65±0.09 *
股骨颈	0.71±0.09	0.77±0.11 * #	0.70±0.08	0.64±0.07 *
股骨粗隆	0.68±0.13	0.78±0.13 * #	0.67±0.07	0.63±0.09 *
Ward三角区	0.67±0.10	0.74±0.12 * #	0.68±0.08	0.62±0.09 *

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

3 讨论

骨质疏松症和高血压是目前全世界范围内最常见疾病,都与遗传、环境和行为因素有关,还有流行病学特征,例如随着年龄的增长其患病率增加,预计未来成为全球主要负担之一^[9]。生物学和流行病学研究支持血管和骨骼似乎具有一些共同的调节机制,并且高血压和骨质疏松症之间的病理生理学也有一定的联系^[9]。早在几年前就有研究报道了低骨密度与中风发病率和死亡率之间的关系^[10]。前瞻性研究显示骨质流失增加与高血压、心肌梗死和心血管疾病之间存在密切的关联^[11]。此外,最近的研究使用危险因素算法确定了骨折风险与心血管风险之间的正相关性^[12]。本研究的结果表明,培哚普利可通过调节CTX和TRAP表达来减少骨吸收,使用钙通道阻滞剂作为对照组降压的对比药物,因为据报道它在文献中是稳定和有效的。数据显示培哚普利能够增加体内BALP的表达,从而减少骨吸收并增强骨的质量和数量。结果表明,培哚普利长期使用在预防老年高血压出现BMD降低方面具有相当的疗效。

大量研究报道了骨骼系统中RAS组分如肾素,

ACE-1和AngII受体的局部表达,它们在局部骨重建中发挥重要作用^[13]。在体外研究中,AngII受体的表达在新生小鼠颅盖骨生成的成骨细胞中被初步鉴定^[7]。动物研究还表明,骨组织RAS局部的表达可能与年龄、梗阻性肾病和1型糖尿病相关的骨骼恶化有关^[7]。此外,通过对AngI的ACE-1作用,在成骨细胞或破骨细胞中报道了AngII的产生,而AngII会抑制成骨细胞分化^[7]。Hiruma等^[14]的调查结果明,骨重建和代谢可能受当地RAS的调控,进一步研究发现AngII通过核因子 κ -B配体(RANKL)的受体激活剂引起骨质疏松症和破骨细胞活性^[13]。此外,骨组织中肾素和血管紧张素表达的上调与衰老小鼠的骨量丢失有关,并且转基因小鼠高血压模型中RAS系统的激活导致骨吸收增加而导致的骨质减少,而与血压升高的表型无关,这表明RAS激活在高血压相关性骨质疏松症中起着重要的作用^[15]。野生型大鼠的另一项研究表明,阻断AngII受体可增加BMD,减少吸收和增加形成,进一步支持AngII拮抗作为增强骨量的潜在策略^[16]。

对人类进行的非介入性观察性研究也表明,在服用抗高血压药物(包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI))后,可防止骨质流失。在丹麦进行的大型病例对照研究中,纳入超过12400名有骨折史的患者,使用包括ACEI在内的几种非利尿剂类抗高血压药物治疗,导致任何骨折的总体骨折风险降低7%,髌部骨折风险降低14%,但是没有观察到剂量效应或性别和年龄组之间的差异^[17]。此外,在老年人随机对照高血压患者中,使用ACEI和噻嗪类利尿剂联合治疗的 ≥ 80 岁的高血压患者也显示出较少的骨折^[18]。在一项基于社区的横断面研究中,ACEI的使用与中国成年人股骨颈BMD的增加有关^[19]。来自健康、衰老和身体成份研究的患者的横断面分析显示,经过5年的治疗股骨颈BMD与男性使用ACEI呈正相关,但不适用于女性^[20]。此外,在接受ACEI治疗的高血压患者(如依那普利或喹那普利联合氢氯噻嗪)一年随机研究中,喹那普利能有效的维持患者的BMD^[21]。总之,这些数据表明,抑制RAS的抗高血压药物可能在预防骨质流失方面发挥潜在作用,从而导致老年人衰弱的骨折。

总的来说,我们的研究表明培哚普利使用可增加腰椎和股骨颈骨密度,并提高成骨和抑制骨吸收。培哚普利对骨折风险的影响尚不清楚,治疗对骨折风险的长期临床安全性尚待确定。虽然这项随机研究涉及的患者数量相对较少,但严格的药物依从性

和3年的随访时间使得我们得出结论:长期使用培哌普利对于改善脊柱和髋部BMD以及防止身高损失,在已确定的绝经后骨质疏松症合并高血压妇女高度有效。要有足够样本量对评估培哌普利对骨折率的影响是必要的。

【参 考 文 献】

- [1] 吴兴净,陶周善,吴信举,等.白藜芦醇对酒精诱导雄性大鼠骨量减少和骨强度降低的保护作用[J].中国骨质疏松杂志, 2019,25(2):174-177,181.
- [2] Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, et al. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008 [J]. Nchs Data Brief, 2012, 93(93): 1-8.
- [3] Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004 [J]. Hypertension, 2007,49(1): 69.
- [4] Ensrud KE, Palermo L, Black DM, et al. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: Longitudinal results from the study of osteoporotic fractures [J]. J Bone Miner Res, 2010, 10(11): 1778-1787.
- [5] Barzilay JL, Davis BR, Pressel SL, et al. The Impact of Antihypertensive Medications on Bone Mineral Density and Fracture Risk [J]. Curr Cardiol Rep, 2017,19(9): 76.
- [6] Alicia CT, Ana M, Gloria R, et al. Evolution of the bone mass of hypertense menopausal women in treatment with fosinopril [J]. Med Clin, 2006,127(18): 692-694.
- [7] Abuhashish HM, Ahmed MM, Sabry D, et al. ACE-2/Ang1-7/Mas cascade mediates ACE inhibitor, captopril, protective effects in estrogen-deficient osteoporotic rats [J]. Biomed Pharmacother, 2017,92: 58-68.
- [8] Bayar A, Turan A, Güle K, et al. The effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II type 1 receptor blocker losartan on fracture healing in rats [J]. Clin Invest Med, 2015,38(4): E164-172.
- [9] Varenna M, Manara M, Galli L, et al. The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake [J]. Calcif Tissue Int, 2013,93(1): 86.
- [10] Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [J]. Lancet, 1991,338(8763): 355-358.
- [11] Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women [J]. Osteoporos Int, 2012,23(3): 963-970.
- [12] Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women [J]. Bone, 2013,52(1): 120-125.
- [13] Yayoi I, Fumitaka M, Aya K, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass [J]. J Biol Chem, 2009, 284(8): 4857-4864.
- [14] Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, et al. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997,230(1): 176-178.
- [15] Sa-Sa G, Yan Z, Xiao-Li L, et al. Involvement of the skeletal renin-angiotensin system in age-related osteoporosis of ageing mice [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2012, 76(7): 1367-1371.
- [16] Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass [J]. J Biol Chem, 2009, 284(8): 4857-4864.
- [17] 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]. J Hyperten, 2006,24(3): 581-589.
- [18] Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [J]. Age Ageing, 2010, 39(5): 609-616.
- [19] Lynn H, Kwok T, Wong SYS, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese [J]. Bone, 2006,38(4): 584-588.
- [20] Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study [J]. J Bone Miner Res, 2010, 22(11): 1781-1790.
- [21] Pérez-Castrillón JL, Silva J, Justo I, et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms [J]. Am J Hypertens, 2003, 16(6): 453-459.

(收稿日期: 2018-11-26;修回日期: 2019-12-22)