

辛伐他汀对高脂血症患者骨形成生化标志物影响的研究

杨玉福¹,程久佩¹,孙芸¹,马传庚²(1.铜陵有色职工总医院,安徽 铜陵 244000;2.安徽医科大学药理学教研室,安徽 合肥 230000)

摘要:目的 研究辛伐他汀治疗高脂血症对骨形成生化标志物的影响。方法 73例患者随机分为两组(分别为37例、36例),分别服用辛伐他汀(10mg/次,qd)和非诺贝特(100mg/次,bid),疗程24周;分别于治疗前、治疗12周后、治疗24周后测定患者的血脂、血清骨特异性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)、I型前胶原末端肽(PICP)等指标。结果 两组患者均有良好的降脂效果($P>0.05$);与治疗前相比,治疗组患者的ALP、BGP和PICP值在治疗24周后显著上升($P<0.01$),而对照组的相应指标则无变化。结论 辛伐他汀在降低高脂血症患者血脂的同时可明显促进骨形成。

关键词:辛伐他汀;非诺贝特;高脂血症;骨形成生化标志物

中图分类号:R972.6;R681.4 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2003)04-0318-04

The study of effect of simvastatin on biochemical markers of bone formation in treating the patients with hyperlipidemia

YANG Yur-fu¹, CHENG Yuan-pai¹, SUN Yun¹, MA Chuang-geng²(1. General hospital for Tongling employee, Anhui, Tongling 244000, China; 2. Department of pharmacology, Anhui Medical University, Anhui, Hefei 230000, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the effect of simvastatin on biochemical markers of bone formation in treating the patients with hyperlipidemia. **METHOD** 73 patients were selected and randomly classified as two groups, trial group containing 37 patients which took the simvastatin for 24 weeks (10 mg qd) and control group consisting of 36 patients which took fenofibrate for same time (100 mg bid). The level of serum of blood lipidemia, bone specific alkaline phosphate (ALP), bone gla protein (BGP), carboxy-terminal Propeptide of type I procollagen (PICP) were monitored before treatment and 12 weeks, 24 weeks after treatment respectively. **RESULTS** The effect of reducing Lipidemia in two groups makes no difference ($P>0.05$). The amount of ALP, BGP, PICP are significantly higher at the 24 weeks after treatment than that before treatment ($P<0.01$), but all the markers except blood lipidemia are no difference in control group between the end of treatment and before that. **CONCLUSION** The results show that simvastatin can not only regulate the blood lipidemia of patients with hyperlipidemia but also promote the formation of bone.

KEY WORDS: simvastatin; fenofibrate; hyperlipidemia; biochemical markers of bone formation

他汀类药物是近20年来发展起来的一类新型调脂药,具降低血清胆固醇水平、降低心血管疾病病残率和死亡率的有效性已经确定,具安全性也已经得到证实^[1]。由于该类药物针对病因,疗效显著、不良反应小、耐受性好,受到广泛的重视和好评。不少人认为该类药物的出现是治疗血脂异常的一个重大发展^[2]。

近年来,陆续有文献报道他汀类药物的非降脂作用。这些作用主要体现在^[3]:(1)改善内皮功能;(2)维持粥样斑块的稳定性;(3)抑制血管平滑肌细胞的增殖;(4)改善血液动力学;(5)免疫抑制作用。但自2000年JAMA杂志同时发表英国他汀类药物与骨折危险关系研究和英国老年人他汀类药物与髌部骨折危险研究两次大样本的人群观察性研究^[4,5]结果以来,医药学界开始高度关注他汀类药物与骨质疏松症的关系,预期会有更多的相关文献发表。

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。据估计在全世界可能有10亿人面临骨质疏松症的危

险,这些数字随着老龄人口的增长而增加。鉴于高脂血症及骨质疏松症发病率高,且往往伴有较严重的并发症或导致更为严重的后果这一事实,能否探索出一条在治疗高脂血症时兼顾到骨质疏松症防治的方法具有非常积极的意义。本课题选择能较好反映骨形成生化标志物的指标,观察辛伐他汀(simvastatin)对高脂血症患者血清骨特异性碱性磷酸酶(bone specific alkaline phosphate, ALP)、血清骨钙素(bone gla protein, BGP)、I型前胶原末端肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen, PICP)等生化标志物的影响,从而判断该类药物对骨骼系统疾病的疗效,这对骨质疏松症的防治有重要的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择病例73例,随机分为两组。A组:采用非诺贝特治疗,每次100mg,每日2次,疗程24周。本组共36例,其中男性23例,女性13例,平均年龄(46.3±14.2)岁,平均体重指数(22.83±4.68)kg/m²,平均病程(6.7±5.8)年。B组:治

疗组,采用辛伐他汀治疗,每次 10 mg,每日 1 次,晚餐时服,必要时于 4 周内增量至每日一次 40 mg,疗程 24 周。本组共 37 例,其中男性 22 例,女性 15 例,平均年龄(45.8±12.9)岁,平均体重指数(20.82±6.87)kg/m²,平均病程(6.4±6.2)年。两组间性别、年龄及治疗前血脂值经统计学处理无显著差异,有可比性。

病例入选条件^[6]:(1)未服用或停用降脂药 1 月以上,且未服用影响血脂及血小板活性药物,如 β 受体阻滞剂、阿司匹林等。常规体检未发现其它疾病。(2)高脂血症的诊断标准:三酰甘油(TG)≥2.4 mmol/L;血清总胆固醇(TC)≥6.0 mmol/L。两组研究对象分别于起始日、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后测定血脂、血压、肝、肾功能及 ALP、BGP、PICP 等指标,其间不考虑其它治疗。

疗效判断标准^[6]:按卫生部 1997 年 7 月公布的《药物临床研究指导原则(试行)标准》执行。

1.2 药物

辛伐他汀(商品名:舒降之,规格:20 mg/片,杭州默沙东制药有限公司,批号 01009);非诺贝特(苯酰降脂丙脂,立平脂,规格:100 mg/粒,法国利博福尼制药有限公司,批号:62370)。

1.3 主要试剂

BGP 试剂盒(批号:8002)、PICP 试剂盒(批号:8003)均由美国 METRA 公司生产。ALP 试剂盒(生产日期:2001 年 1 月)由上海申能-德赛诊断技术有限公司生产。TG 试剂盒(生产日期:2001 年 1 月)和 TC 试剂盒(生产日期:2001 年 6 月)均由上海科华-东菱诊断用品有限公司生产。HDL-C 试剂盒(生产日期:2001 年 5 月)由英国 Randox 公司生产。

1.4 主要仪器

TBA-40FR 全自动生化分析仪:日本东芝公司生产。

表 1 两组治疗前后血脂变化(mmol/L $\bar{x} \pm s$)

组别		TC	TG	HDL-C	LDL-C
A 组	治疗前	6.75±0.71	3.54±1.22	1.23±0.43	2.48±0.62
	治疗 12 周后	5.54±0.82 ¹⁾	2.27±1.13 ¹⁾	1.51±0.62 ¹⁾	2.36±0.71 ¹⁾
	治疗 24 周后	4.77±0.62 ¹⁾	2.01±0.96 ¹⁾	1.76±0.45 ¹⁾	2.15±0.53 ¹⁾
B 组	治疗前	6.82±0.74	3.56±1.17	1.24±0.46	2.5±0.54
	治疗 12 周后	6.26±0.48 ¹⁾	3.18±0.91 ¹⁾	1.62±0.55 ¹⁾	1.93±0.56 ¹⁾
	治疗 24 周后	5.62±0.54 ¹⁾	2.72±0.62 ¹⁾	1.8±0.64 ¹⁾	1.6±0.63 ¹⁾

注:¹⁾ $P < 0.01$

2.2 对 BGP 的影响

A 组治疗前后,BGP 值几乎不受影响($P > 0.05$)。B 组治疗后 BGP 值显升高趋势,治疗 24 周后与治疗前相比有显著差异($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 BGP 值比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The comparison of the two groups, BGP between the end of treatment and before that(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
A 组	6.52±3.73	6.49±3.82	6.48±3.76
B 组	6.38±4.25	6.62±4.82	7.54±4.38 ^{1,2)}

¹⁾ $P < 0.01$ 与治疗前相比;²⁾ $P < 0.01$ 与 A 组治疗 24 周相比

BIOARD 550 型酶标仪:日本生产。CBI 71 半自动生化分析仪:上海华亿公司生产。

1.5 主要生化指标测定方法

1.5.1 血脂测定方法 治疗前及治疗 12、24 周后各测定一次血脂。测血前一餐禁饮酒,不吃高脂食物,空腹 12h 取静脉血,用 TBA-40FR 全自动生化分析仪以氧化酶法测定血清 TC、TG、HDL-C,用 Friedwald 公式计算 LDL-C。

1.5.2 BGP 测定方法 采集标本要求及测定时间“1.5.1”项,用 BIOARD 酶标仪以酶联免疫法(ELISA 按试剂盒使用说明操作)测定,批内及批间 RSD 分别小于 8%和 10%。

PACP 测定方法同上,其批内及批间 RSD 分别小于 6.8%和 7.2%。

1.5.3 ALP 测定方法 标本采集要求及测定时间同“1.5.1”项,用 TBA-40FR 全自动生化分析仪以动态比色法测定,具体操作按试剂盒使用说明操作。

1.6 统计学处理

实验参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据经 SAS 软件统计分析。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂变化

两组治疗 12 周后、24 周后分别与其治疗前相比:TC、TG 及 LDL-C 明显降低,HDL-C 明显升高,见表 1。

治疗 24 周后,A 组显效 27 例,有效 5 例,总有效率为 91.67%;B 组显效 29 例,有效 6 例,总有效率为 94.59%。两组降脂疗效比较无显著差异($P > 0.05$)。

治疗期间,A 组有 3 例,B 组有 2 例出现胃肠道反应,但不影响继续治疗。B 组有 4 例在 4 周内剂量增至每日一次 30 mg,有 3 例增至每日一次 40 mg。所有患者均未发现肝、肾功能异常等不良反应。

2.3 对 ALP 的影响

A 组治疗前后 ALP 值基本上未发生变化,而 B 组治疗 12 周后略有升高,但 $P > 0.05$,治疗 24 周后,ALP 值显著升高($P < 0.01$)。两组治疗 24 周后相比:差异有显性($P < 0.01$),具体见表 3。

表 3 两组治疗前后 ALP 值比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The comparison of the two groups, ALP between the end of treatment and before that(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
A 组	18.95±7.2	18.78±7.31	18.9±6.98
B 组	19.01±6.86	20.00±7.23	23.45±6.58 ^{1,2)}

¹⁾ $P < 0.01$ 与治疗前相比; ²⁾ $P < 0.01$ 与 A 组治疗 24 周相比

2.4 对 PICP 的影响

A 组治疗前后相比, PICP 值未发生明显变化($P > 0.05$)。B 组治疗 12 周与治疗前相比, PICP 值虽有所升高, 但差异不显著($P > 0.05$), 而治疗 24 周后与治疗前相比, PICP 值显著升高($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 PICP 值(ng/ mL) 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The comparison of the two groups, PICP between the end of treatment and before that

组别	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
A 组	81.08 ± 25.21	79.68 ± 24.36	80.92 ± 24.83
B 组	79.92 ± 27.25	82.53 ± 25.41	86.38 ± 25.24 ^{1,2)}

¹⁾ $P < 0.01$ 与治疗前相比; ²⁾ $P < 0.01$ 与 A 组治疗 24 周相比

3 讨论

3.1 辛伐他汀与非诺贝特降血脂的作用机制

高脂血症是心脑血管病的主要危险因素之一, 降脂治疗的绝对益处不仅在于血脂本身, 而且对防治心脑血管疾病本身有着十分重要的意义。本研究的对象均为高脂血症患者, 选用了目前国内外较为流行的两类降脂药物, 获得了较好的疗效。辛伐他汀特异性抑制肝细胞内的胆固醇合成酶, 阻断体内胆固醇的合成途径, 从而有效降低血浆 TC 的水平。该药在明显降低 TC, TG, LDL-C 的同时, 并可明显升高 HDL-C, 对心血管有保护作用, 能降低心血管发病危险性^[7]。非诺贝特能抑制长链脂肪酸的合成, 增强肝细胞微粒体对脂肪酸的氧化作用, 减少肝脏合成 TG, 并增强甘油三酯酶的活性, 促进富含甘油三酯的脂蛋白降解^[8]。

本研究结果证实: 两药对高脂血症患者均有良好的降脂作用, 但降脂效果不完全相同。辛伐他汀降 LDL-C 作用优于非诺贝特, 而后者对 TG 的降低作用则优于前者。

3.2 辛伐他汀对反映骨形成生化标志物指标的影响及其积极意义

ALP 是一种磷酸单酯酶, 属胞内酶, 存在于成骨细胞的细胞膜。其功能主要是通过水解磷酸酯, 释放出无机磷, 增加其局部浓度, 以促进基质矿化, 故 ALP 是反映成骨细胞活动增加的重要标志^[9]。辛伐他汀可显著升高高脂血症患者的 ALP 值, 从而可推断该药可明显促进高脂血症患者的骨形成。

BGP 是一种非胶原蛋白。它来源于成骨细胞, 在新的成骨细胞内合成并释放入血^[10]。BGP 在骨代谢中的功能还不是很清楚, 体外实验证明 BGP 与骨基质矿化有关, 而体内实验证明 BGP 与基质合成有关。在成骨细胞分化和基质矿化过程中, BGP 合成增加, 随之 ALP 分泌增加, 矿化完成后, ALP 迅速降低, 而 BGP 仍维持较高水平, 这提示 BGP 可限制过度矿化或参与骨转换调节。另一些体内实验显示 BGP 还参与骨吸收的调节, 它可以募集并激活骨重吸收细胞, 当 BGP 减少时, 破骨细胞样细胞聚集减少^[11]。Delmas 认为, 当骨形成与骨吸收偶联时, BGP 是反映骨转换的指标, 当骨形成与骨吸收解偶联时, BGP 是反映骨形成的特异指标^[12]。本研究表明: 高脂血症患者在使用辛伐他汀治疗时, 可显著

提高血中 BGP 值, 有利于骨形成。

I 型胶原是骨组织中唯一的胶原, 前胶原在成骨细胞中合成。由于骨基质中胶原是主要成分, 骨合成 I 型胶原的速度较其他组织要快得多, 所以可认为血中 PICP 水平可代表骨胶原合成速度, 它是反映成骨细胞活动和骨形成以及反映 I 型胶原合成速率的特异指标^[13]。基于此, 辛伐他汀可升高高脂血症患者的 PICP 值具有积极的临床意义。

3.3 辛伐他汀在防治骨骼系统疾病中的意义

鉴于辛伐他汀在治疗高脂血症患者时获得的对骨形成生化标志物的积极影响及骨骼系统疾病尤其是骨质疏松患者日益增多这一现实, 充分显示出了辛伐他汀在临床应用中的良好价值。

高脂血症与骨质疏松症都是当今社会的多发病, 二者往往都伴有较严重的并发症, 也是医药学界关注的热点问题之一。骨质疏松症是一种以骨矿物含量减低, 骨微细胞结构发生破坏, 骨脆性增加, 易导致骨折发生的全身性代谢骨病, 它是老龄化社会中影响健康的一个重要问题。由于无早期症状等常规的诊断方法, 骨质疏松的发展常是在无声无息中进行的, 因而其危害性是不言而喻的。西方发达国家对此已有高度认识, 并花费巨资用以研究和防治骨质疏松症。据推测^[14]: 1980 ~ 2020 年期间老龄化人口将成倍增长, 相应的老年人中骨折率每 10 年增加约 30%, 同样髌部骨折人数亦呈 4 倍上升, 预计到 2020 年, 2040 年仅用于髌部骨折的医药费用将分别达 600 亿, 2400 亿美元, 这样惊人的数字足以令每个国家触目惊心。就我国情况而言, 骨质疏松症的危害有过之而无不及, 对此应有充分的认识。

他汀类药物的出现引发了 20 世纪末冠心病防治领域内的一场深刻的“革命”——他汀革命^[15], 这正是由于其卓越的性能及其具有的丰富生物多效性。其对骨骼系统疾病尤其是骨质疏松症的防治意义正日益引起世人的瞩目。本研究显示了辛伐他汀既有良好的调脂作用, 又有较好的促骨形成作用, 具有十分重要的意义, 虽其机制尚待进一步探讨, 但随着研究的深入, 它极有可能再次引发一场新的“革命”。

参考文献

- [1] 金兰. 调脂治疗与冠心病的防治[J]. 中国医学导刊, 2001, 3(2): 114.
- [2] Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and fluvastatin in Patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)[J]. Am J Cardiol, 1998, 81: 487.
- [3] 王仁云. 他汀类药物的非降脂作用的用途[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(3): 137 - 40.
- [4] Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG COA reductase inhibitors and the risk of fractures[J]. JAMA, 2000, 283(24): 3205.
- [5] Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG COA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients[J]. JAMA, 2000, 283(24): 3211.

- [6] 中华心血管病杂志编委员心血管药物对策专题组.心血管药物临床试验评价方法的建议[J].中华心血管病杂志,1998,26(1):5.
- [7] Jungnickel P W, Cantral KA, Malolcy PA. Pravastatin an new drug for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Clin Pharm, 1992;11(8):677.
- [8] 秦树存,齐鹏,张维强,等.安慰剂对照观察非诺贝特对高脂血症患者的临床疗效[J].中华心血管病杂志,1998,26(3):215.
- [9] Low MG, saltiel AR. Structural and functional roles of glycosylphosphatidyl inositol in membranes [J]. Science, 1998, 239: 2698.
- [10] Price PA, Kaneda Y. Vitamin K counteracts, The effect of warfarin in liver but not in bone [J]. Thromb Res, 1987, 46: 121.
- [11] Fisher Lw, Jetermine JD. Noncollagenous protein influenci the local mechanisms of calcification[J]. Clin Orthop Relat Res, 1989,200:362.
- [12] Bente Juel, Glostrup. Biochemical markers of bone turnover in diagnosis and assessment of therapy[J]. Am J Med,1991,91(Suppl 58):25.
- [13] Crofton PM, Wade JC, Taglor MRH. Serum concentrations of carboxyl terminal propeptide of type I procollagen, amino terminal prpeptide of type iii procollagen cross-linked carboxyl terminal telopeptide of type I collagen, and their interrelationships in school children [J]. Chin Chem, 1997, 43 (9): 1577.
- [14] 林华.骨质疏松的危害[J].实用老年医学,1997,11(1):17.
- [15] 邹阳春.他汀类药物的临床应用及其前景展望[J].心血管病学进展,2001,22(5):261.

收稿日期:2003-03-11