



辛伐他汀对血脂异常绝经糖尿病女性骨密度及上肢骨折愈合的影响

刘晓宁, 鞠阳, 孔德明, 仝超, 银晓永, 张磊, 王浩军, 肖继龙

(冀中能源峰峰集团总医院邯郸院区骨一科, 河北 邯郸 056001)

摘要:目的 探讨血脂代谢异常绝经后糖尿病女性应用辛伐他汀(20 mg/d)进行降脂治疗时,对上肢骨折患者术后骨密度及骨折愈合的影响。方法 随访 86 例上肢骨折的血脂代谢异常绝经后糖尿病女性患者,依据患者是否服用降脂药物辛伐他汀(20 mg/d)治疗分为对照组和治疗组,比较两组患者在院期间及术后 3 月健侧桡骨远端骨密度及骨折愈合的差异。结果 在院期间治疗组与对照组健侧桡骨远端 1/3 处骨密度相比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后,治疗组骨密度与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);对照组骨密度与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后治疗组与对照组两组间骨密度差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与对照组相比骨折愈合人数差异无统计学意义,降脂治疗剂量的辛伐他汀(20 mg/d)没有体现出具有促进骨折愈合的作用。结论 血脂代谢异常绝经后糖尿病骨折女性,在应用辛伐他汀(20 mg/d)进行降脂治疗 3 个月期间,对桡骨远端骨密度及骨折愈合没有影响。

关键词:辛伐他汀;糖尿病;骨折;骨密度;血脂代谢异常;绝经

文章编号: 1008-5572(2019)03-0220-03

中图分类号: R683.41

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文献标识码: B



Effects of Simvastatin on Bone Mineral Density and Fracture Healing in Postmenopausal Women with Abnormal Blood Lipid Metabolism

Liu Xiaoning, Ju Yang, Kong Deming, et al

(First Orthopedic Department, Handan Branch, Hospital of Jizhong Energy Group, Handan 056001, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of simvastatin (20 mg/d) on bone mineral density and fracture healing in dyslipidemia diabetes patients with upper extremity fractures. **Methods** 86 cases of postmenopausal women with diabetes mellitus with abnormal blood lipid metabolism were followed up. According to whether the patients took the lipid-lowering drug simvastatin (20mg/d), they were divided into the control group and the treatment group. The difference of bone mineral density and fracture healing in the distal tibia of the healthy side in the last 3 months. **Results** During the hospital, there was no significant difference in bone mineral density of the radius between the treatment group and the control group ($P>0.05$). After 3 months of treatment, the treatment group bone density compared with before treatment showed no significant difference ($P>0.05$); the control group mean bone density increased, but no significant difference before and after treatment ($P>0.05$). After 3 months of treatment, there was no significant difference in bone mineral density ($P>0.05$) between the treatment group and the control group. There were no significant differences in the number of fracture healing between the treatment group and the control group. Simvastatin (20 mg/d) does not promote the healing of fracture in postmenopausal diabetes women with hyperlipidemia. **Conclusion** Simvastatin (20mg/d) has no effect on bone mineral density in the distal radius and fracture healing in hyperlipidemia postmenopausal diabetes mellitus patients with upper extremity fractures.

Key words: simvastatin; diabetes mellitus; fracture; bone mineral density; hyperlipidemia; menopause

随着迈入老龄化社会,骨质疏松症(osteoporosis, OP)、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率呈直线上升趋势。一些研究^[1-2]表明骨质疏松症常伴随其他老年性疾病,如心血管疾病、糖尿病等。这些疾病给患者带来极大痛苦的同时,也给患者的家

庭和社会带来了严重的经济负担。

目前,在临床上辛伐他汀广泛应用于心血管疾病、血脂代谢异常疾病的治疗。是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶的抑制剂,能在细胞生物学水平降低胆固醇生物合成,起到降低血清胆固醇浓度的作用。1999年,

基金项目:河北省卫计委青年科技课题(20160743)

刘晓宁,鞠阳,孔德明,等.辛伐他汀对血脂异常绝经糖尿病女性骨密度及上肢骨折愈合的影响[J].实用骨科杂志,2019,25(3):220-222.

Mundy^[3]发现他汀类药物可以增强骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)启动子活性,具有促进骨形成的作用。随之,在骨组织工程学中作为潜在的具有促骨形成的药物成为研究热点。

本研究拟通过分析86例上肢骨折的血脂代谢异常绝经后糖尿病女性患者在院期间及骨折术后3个月健侧桡骨远端1/3处骨密度,探讨辛伐他汀对血脂代谢异常绝经后糖尿病女性骨密度及骨折愈合的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为2013年10月至2017年10月于本院就诊的86例绝经后上肢骨折女性患者,年龄53~71岁,平均年龄(62.5±2.5)岁。

1.2 纳入标准 这些患者患有需要治疗的血脂代谢异常、糖尿病等内科疾患及骨质疏松症,但术前未发现或未应用相关药物治疗,术后因各种原因仍未按照医嘱服用抗骨质疏松药物,只口服药物降脂、降糖治疗,部分患者未应用辛伐他汀降脂而是应用其他药物治疗血脂异常。

1.3 排除标准 排除患有其他可能影响骨代谢疾病的患者,如严重的肝肾疾患、甲状腺疾患等,研究对象随访观察期间不曾应用降钙素、二磷酸盐类或激素类等治疗骨质疏松的药物,同时除外服用钙制剂及维生素D类等能够影响骨密度药物的患者,除外严重创伤需长期卧床患者。

1.4 诊断标准 所有研究对象依据DR确诊为需手术治疗的上肢骨折(桡骨、尺骨、肱骨、掌骨、指骨)。依据是否服用辛伐他汀分为治疗组和对照组。本调查骨密度检测应用韩国osteosys EXA-3000双能X线骨密度测定仪,测定并记录研究对象术前、术后3个月患者健侧桡骨远端1/3处骨密度。依据骨折愈合:局部无压痛、扣击痛,无异常活动;DR显示骨折线模糊,有连续性骨痂通过骨折线。

1.5 统计学分析 结果应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。健侧桡骨远端1/3处骨密度为定量资料,采用 t 检验,同时统计各组骨折愈合情况,采用 χ^2 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

这些患者治疗前血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平为(7.98±0.59)mmol/L、(3.65±0.55)mmol/L,治疗3个月后TC、LDL-C水平为(5.12±0.65)mmol/L、(2.41±0.63)mmol/L,与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这些患者治疗前血糖(glucose, GLU)水平为(9.3±2.4)mmol/L,治疗3个月后血糖水平为(6.2±1.9)mmol/L,与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

在院期间治疗组与对照组健侧桡骨远端1/3处骨密度分别为(295.9±19.2)mg/cm²、(305.3±15.7)mg/cm²。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后治疗组健侧桡骨远端1/3处骨密度为(307.4±16.5)mg/cm²,桡骨远端骨密度均值增高,在院期间骨密度相比差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组健侧桡骨远端1/3处骨密度为(303.9±18.3)mg/cm²,桡骨远端骨密度均值增高,与本组初始时比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与治疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后辛伐他汀组23人骨折愈合,骨折愈合欠佳人数为20人;对照组19人骨折愈合,骨折愈合欠佳人数为21人。通过 χ^2 检验分析发现治疗组与对照组相比骨折愈合人数差异无统计学意义,辛伐他汀对血脂代谢异常绝经后糖尿病女性骨折愈合无明显促进作用。

3 讨论

随着社会的发展,骨质疏松症、糖尿病、心血管疾病的发病率越来越高。骨质疏松导致全身骨量减少,骨密度降低,骨骼的脆性增加,轻微的外伤即会导致骨折的发生,是一种全身性的代谢性骨骼疾病。糖尿病常伴有骨代谢及矿物质代谢的紊乱,骨质疏松成为糖尿病严重且常见的并发症之一^[1]。心血管疾病是一种动脉硬化所导致的以循环系统疾病为表现的临床症候群,包括冠心病、高血压病、高脂血症等。有研究^[4]认为绝经后妇女血脂水平与骨量以及骨脆性密切相关,骨质代谢的异常可以伴发很多其他疾病,如心血管疾病、糖尿病等;而心血管疾病的危险因素如高血压、血脂代谢异常、糖尿病等可能与骨密度的变化有关^[2]。血脂代谢异常、糖尿病、心血管疾病与骨质疏松症在临床上常常并发。因此,一些研究^[2]认为通过控制血糖和血脂,可以减少糖尿病和血脂代谢异常患者的骨丢失,提高骨密度,改善骨质疏松症状。

辛伐他汀主要用于治疗血脂代谢异常,降低胆固醇,改善内皮功能,增加NO的生物活性,稳定动脉硬化斑块。他汀类药物、骨质疏松症和脂肪形成有一条共用的细胞生物学途径,即RANKL/RANK/OPG,因此作为治疗血脂代谢异常同时治疗骨质疏松的潜在药物使他汀类药物成为研究热点。目前细胞实验^[4-6]证实,辛伐他汀可以增强BMP-2的表达,诱导细胞成骨分化,促进成骨细胞的活力和分化,刘家寅等^[4]发现辛伐他汀可以在缺乏成骨诱导成分的环境下,通过活化p38MAPK信号诱导大鼠BMSCs向成骨细胞分化。在动物实验中,相关研究多通过去卵巢大鼠骨质疏松模型应用辛伐他汀干预,穆树林等^[5-6]发现辛伐他汀能够改善大鼠骨密度,Tan等^[7]发现辛伐他汀局部注射可以促进骨折愈合。在去卵巢大鼠骨内注射带有辛伐他汀的泊洛沙姆407水凝

胶,促进骨形成,增加骨密度,改善骨组织结构,促进骨钙沉积,显著提高椎弓根螺钉的稳定性^[8]。

目前在临床上,尽管一些体内研究^[3,9]发现其对骨质疏松和骨折愈合具有一定作用,然而其作用仍存在争议。目前在临床研究^[10-15]中,对于辛伐他汀对骨代谢的影响,主要集中于能否促骨形成、增加骨密度,一般主要是通过血清学指标及骨密度的检测来进行分析。一些研究^[11-12]人员通过对绝经后女性血液骨特异性碱性磷酸酶、骨钙蛋白等促骨代谢因子表达水平分析后发现,辛伐他汀促进骨形成代谢,但是对能够影响骨吸收代谢的相关指标干预较少,从而抑制骨转换率。但是也有研究^[12]认为:应用辛伐他汀对于绝经后血脂代谢异常的妇女骨密度没有影响。

本研究选择了 86 例于本院就诊的上肢骨折的血脂代谢异常绝经后糖尿病女性患者,这些患者患有需要治疗的血脂代谢异常、糖尿病等内科疾患,之前无应用辛伐他汀治疗史,术后这些患者仍未按照医嘱服用抗骨质疏松药物,通过分析血脂水平、骨密度等数据,我们发现应用辛伐他汀 3 个月治疗后血脂水平能够得到有效控制,健侧桡骨远端骨密度均值增高,但与治疗前差异无统计学意义。对照组患者未应用辛伐他汀,桡骨远端骨密度均值与初始时差异无统计学意义。治疗组与对照组相比骨折愈合人数差异无统计学意义。在本研究中,应用辛伐他汀(20 mg/d)治疗 3 个月后骨密度无显著变化,并未体现出促进骨折愈合作用,因此对于血脂代谢异常绝经后糖尿病骨折女性,在应用辛伐他汀(20 mg/d)进行降脂治疗 3 个月期间,对桡骨远端骨密度及骨折愈合没有影响。

参考文献:

[1] Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, et al. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(5): 479-488.

[2] Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(8): 1138-1142.

[3] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. *Science*, 1999, 286(5446): 1946-1949.

[4] 刘家寅, 刘光源, 田发明, 等. 辛伐他汀通过 p38MAPK 信号通路诱导 BMSCs 成骨分化的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(2): 125-130; 149.

[5] 穆树林, 张柳, 田发明, 等. 甲状旁腺激素 1-34、阿仑膦酸钠、辛伐他汀治疗大鼠骨质疏松效果的比较[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(46): 6854-6860.

[6] 穆树林, 田发明, 穆树敏, 等. 不同性质抗骨质疏松药物对大鼠骨质疏松性骨折的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(6): 863-867.

[7] Tan J, Yang N, Fu X, et al. Single-dose local simvastatin injection improves implant fixation via increased angiogenesis and bone formation in an ovariectomized rat model[J]. *Med Sci Monit*, 2015(21): 1428-1439.

[8] Fu X, Tan J, Sun CG, et al. Intraosseous injection of simvastatin in poloxamer 407 hydrogel improves pedicle-screw fixation in ovariectomized minipigs[J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2016, 98(22): 1924-1932.

[9] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Endocr J*, 2002, 49(2): 211-217.

[10] Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(12): 1641-1650.

[11] Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women [J]. *Metabolism*, 2004, 53(6): 744-748.

[12] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study[J]. *Bone*, 2003, 32(4): 427-433.

[13] Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, et al. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study[J]. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(5): 447-452.

[14] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(8): 581-589.

[15] Rosenson RS, Tangney CC, Langman CB, et al. Short-term reduction in bone markers with high-dose simvastatin[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10): 1272-1276.

收稿日期:2018-05-14

作者简介:刘晓宁(1983—),男,副主任医师,冀中能源峰峰集团总医院邯郸院区骨一科,056001。