·短篇论著·

辛伐他汀对绝经后骨质疏松女性骨折后骨愈合及骨代谢的影响

刘晓宁¹ 鞠阳² 李贵宾¹ 张政赢¹ 王世洁¹ 籍芳华¹ 孔德明¹ 全超¹

【摘要】目的 观察辛伐他汀对绝经后骨质疏松症女性骨折术后骨密度、骨折愈合及骨代谢的影响。**方法** 回顾分析2015年6月至2018年6月在华北医疗健康集团峰峰总医院邯郸院区住院手术治疗骨折的298例绝经后骨质疏松症女性病人的临床资料,依据病人术后是否应用辛伐他汀(20 mg·d⁻¹)分为治疗组(76例)和对照组(222例)。分析比较两组病人术后3个月骨折愈合情况,术前、术后1年的骨密度及血清骨代谢指标。**结果** 术后3个月,治疗组和对照组的骨折愈合率分别为90.79%、90.54%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后1年,两组的骨密度、血钙、血磷、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)及I型胶原交联氨基末端肽(CTX-1)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 术后1年内辛伐他汀对绝经后骨质疏松女性骨折愈合、骨密度、骨代谢无显著影响。

【关键词】 辛伐他汀;绝经期;骨质疏松;骨折;骨密度;骨代谢

辛伐他汀在临床常用于冠心病、高脂血症的治疗,有研究表明其对骨密度亦有一定影响^[1]。本研究回顾性分析了298例患有骨质疏松症的绝经后女性骨折病人的临床资料,探讨辛伐他汀对绝经后骨质疏松症女性骨折愈合、骨密度及骨代谢的影响。

资料与方法

一、纳入标准及排除标准

纳入标准:①经临床和影像学诊断为新鲜四肢骨折,行切开复位内固定术;②绝经后女性;③双能X线骨密度测定仪明确诊断骨质疏松;④起病10天内入院,未在其他医疗机构进行过治疗;⑤既往骨折部位无疾患;⑥骨折后进行了常规抗骨质疏松治疗。

排除标准:①患有其他影响骨代谢的疾病;②伴有严重复合伤;③严重的心肺、肝肾系统疾病病人;④曾经服用影响骨密度或骨代谢药物;⑤双侧桡骨远端骨折或曾经骨折;⑥随访期间因各种原因再次入院;⑦先天畸形或有肢体功能障碍;

⑧资料不完整。

二、一般资料

纳入2015年6月至2018年6月在华北医疗健康集团峰峰总医院邯郸院区手术治疗的298例骨折病人,依据是否在骨折治疗及愈合期规律应用辛伐他汀(20 mg·d⁻¹)治疗动脉粥样硬化斑块或血脂异常等其他疾病,分为治疗组和对照组:治疗组76人,年龄为(67.8±7.9)岁(53~87岁);对照组222人,年龄为(69.3±5.9)岁(55~91岁)。两组病人年龄、身体质量指数(BMI)、绝经年限、伤后至手术时间以及血脂异常、高血压、心脏病等基础疾病的情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。本研究得到所有病人知情同意,且已经通过医院医学伦理委员会的审核(20160112)。

三、观察指标

(一)骨折愈合情况

记录所有入选病人术后3个月骨折愈合情况。骨折愈合标准^[2]:①骨折部无压痛及沿肢体纵轴无叩击痛;②自行抬高患肢无不适感;③用适当力量扭转患肢,骨折处无反常活动;

表1 两组病人的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	绝经年限 ($\bar{x}\pm s$,岁)	伤后至手术时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	血脂异常(例)	高血压(例)	冠心病(例)
治疗组	76	67.8±7.9	27.2±9.7	19.8±2.5	4.7±1.5	25	18	23
对照组	222	69.3±5.9	25.3±7.5	20.5±3.4	5.1±1.6	75	50	66
$t(\chi^2)$ 值	-	-1.746	1.762	-1.648	-1.911	0.020	0.043	0.008
P 值	-	0.082	0.079	0.100	0.057	0.887	0.835	0.930

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.03.014

基金项目:河北省卫健委青年科技课题(20160743)

作者单位:1. 华北医疗健康集团峰峰总医院邯郸院区骨一科,河北邯郸 056001;2. 华北医疗健康集团峰峰总医院邯郸院区心内科,河北邯郸 056001

通信作者:刘晓宁,E-mail:xiaoningliu668@163.com

④DR片显示骨折线模糊,有连续性骨痂通过骨折线;⑤如辅助外固定则待外固定解除后,患肢能向前平举1 kg持续1 min(上肢),或不扶拐在平地连续步行3 min且不少于30步(下肢);⑥连续观察两周骨折处不变形^[2]。评估骨折愈合经2位骨科或放射科高年资主治医师或副主任医师进行评判,如出现结果不一致,以其中较高年资医师的意见最终判定。

(二)骨密度及骨代谢指标

记录所有病人术前、术后1年骨密度以及骨代谢指标相关数据。因本组病人中患有腰椎压缩性骨折或严重脊柱退行性病变的人数较多,因此本研究选择测定健侧桡骨远端1/3处骨密度,采用双能X线骨密度测定仪(EXA-3000, osteosys, 韩国)测定术前、术后12个月病人桡骨远端1/3处骨密度。收集整理本组病人术前、术后12个月的血钙、血磷、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)及I型胶原交联氨基末端肽(CTX-1)等骨代谢指标的数值。

四、统计学方法

采用SPSS 21.0软件(IBM公司,美国)对数据进行处理分析,对住院资料及随访资料进行统计,计量检测数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用t检验行组间比较,计数资料采用频数和%表示,用卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、骨折愈合情况

术后3个月,治疗组骨折愈合人数为69人,愈合欠佳7人,愈合率为90.79%(69/76);对照组骨折愈合人数为201人,愈合欠佳21人,愈合率为90.54%(201/222)。两组相比,差异有统计学意义($\chi^2=0.004, P=0.949$)。术后12个月两组病人骨折全部坚强愈合。

二、骨密度及骨代谢相关指标

无论术前还是术后12个月,两组病人的血钙、血磷、BALP、OC、TRACP、CTX-1、骨密度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

讨 论

辛伐他汀是一种在临床上应用广泛的降脂药物,主要通过降低血脂水平达到防治冠心病的目的。自1999年Mundy等^[1]发现辛伐他汀具有促骨形成的作用以来,其在治疗冠心

病、血脂代谢异常的同时还具有提高骨密度的潜能,使其成为研究热点。相关研究发现辛伐他汀还能够诱导骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,可能进一步增加骨合成代谢并抑制破骨细胞生成^[1]。Zhang等^[3]通过对42例行髌关节置换术的病人进行对比分析发现,辛伐他汀可以提高高脂血症髌关节置换术后病人假体周围骨密度。因此特定人群,特别是血脂代谢异常高发人群的老年绝经女性成为了重点观察对象。

本研究中,我们研究分析了术前及术后1年时的骨密度及BALP、OC、TRACP、CTX-1等具有代表性的骨代谢标志物。其中BALP、OC为骨形成指标,TRACP、CTX-1为骨吸收指标,可在一定程度上反映辛伐他汀对成骨细胞和破骨细胞的活性以及骨代谢转换水平的影响。本研究发现治疗组病人应用辛伐他汀($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)1年后,与对照组桡骨远端骨密度的差异并不显著,辛伐他汀未表现出对骨密度的影响;治疗组与对照组之间BALP、OC、TRACP、CTX-1的差异亦无统计学意义,辛伐他汀未展现出类似动物实验结果中对骨代谢的影响。

目前体外细胞实验已经证明辛伐他汀可以诱导骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化^[1]。Mundy等^[1]证实辛伐他汀通过BMP-2信号途径从而促使细胞成骨分化。Zhang等^[4]发现辛伐他汀可以通过调节Wnt/ β -catenin途径促进大鼠BMSCs的成骨分化,从而促进大鼠骨折愈合。贾忠宝等^[5]发现辛伐他汀能够促进BMSCs早期成骨细胞分化,能够影响Wnt信号通路的活化。邢磊等^[6]通过结合Hedgehog通路阻断剂环杷明,证实辛伐他汀通过刺激Hedgehog信号通路促进BMSCs成骨分化。相关一些动物实验^[7-9]同样证实了辛伐他汀能够促进骨形成,局部应用辛伐他汀对促进局部骨形成更加有利。

本研究未发现辛伐他汀抗骨质疏松及促骨折愈合作用,而且其他研究人员在相关人群进行研究获得的结论也仍存在争议。这些研究的重点主要是检测骨密度及相关骨代谢标志物。一些研究认为辛伐他汀能够降低骨吸收标志物水平^[10-11]、升高骨形成标志物水平^[12-13],但是也有一些研究不支持此结论^[14-15]。Rejnmark等^[16]通过1年时间观察辛伐他汀对绝经后骨质疏松女性的影响,发现辛伐他汀虽然不能影响绝经后女性骨密度,但是血浆骨转换标志物水平低于对照组。Chan等^[17]发现辛伐他汀能够促使血脂代谢异常女性血清OC

表2 两组病人的骨密度、骨代谢因子等相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	例数	观察时间	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	BALP (pg/mL)	OC (pg/mL)	TRACP (ng/L)	CTX-1 (pg/L)	骨密度 (mg/cm ²)
治疗组	76	术前	2.13±0.33	1.25±0.13	20.65±9.13	16.41±7.63	3.29±2.83	0.76±0.53	318.7±40.9
		术后12个月	1.66±0.42	1.01±0.22	19.63±8.93	15.93±7.11	3.01±0.96	0.55±0.31	350.9±51.4
对照组	222	术前	2.16±0.21	1.23±0.16	21.11±8.99	16.57±7.95	3.34±2.89	0.75±0.55	322.5±35.6
		术后12个月	1.73±0.44	0.93±0.36	20.17±7.89	15.52±8.75	3.03±0.74	0.62±0.41	349.3±44.6

表达水平升高,但是对BALP等指标无影响。Moshiri等^[18]通过分析相关文献,发现辛伐他汀通过增加成骨细胞活性和分化、抑制其凋亡来诱导骨形成。辛伐他汀还通过减少破骨细胞的数量和活性及其分化来减少破骨细胞的生成。Lin等^[19]发现应用辛伐他汀等他汀类药物可以显著降低骨质疏松症的发生风险,与未应用者相比,他汀类药物可以促进OC的表达,促进骨形成,骨保护作用突出,而这种作用取决于累积剂量和他汀类药物强度。尽管有一些研究认为辛伐他汀的促骨形成作用仍存在争议,需进一步证实,我们认为是相关研究对象的设置以及给药途径、剂量和载体类型的差异所造成的^[10-19]。Moshiri等^[18]认为局部应用辛伐他汀比全身给药途径可以获得更好的促骨折愈合作用,根据在动物实验中辛伐他汀展现促骨形成作用所需的药物剂量推测,特定剂量的辛伐他汀可以有效地治疗骨质疏松症,但所需剂量远高于目前临床应用剂量。

在本研究中,我们发现对于绝经后骨质疏松的女性骨折病人而言,辛伐他汀未能显现出增加骨密度、促进骨折愈合的作用。可能原因是口服降脂剂量的辛伐他汀后,体内的相关活性成分不足以影响骨折部位的成骨过程,正如Lin等^[19]研究发现的,辛伐他汀的骨保护作用取决于累积剂量和药物浓度。

当然本研究存在着一定的局限性:①观察样本量相对较小,随访时间相对较短;②观察对象为患有骨质疏松症的绝经后女性,未设置正常女性对照组;③骨代谢指标可能被术后所应有的抗骨质疏松药物所干扰,还可能随着时间、季节、病人日常活动量及生活方式改变而变化,绝经后女性的激素水平也可能会干扰研究结果,因此还需进一步选用更大样本量的随机对照试验研究来证实。

参 考 文 献

- [1] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* [J]. 1999, 286(5446): 1946-1949.
- [2] 李锋,冯建书,聂喜增.骨科疾病诊断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2009.
- [3] Zhang X, Sun Y, Xie H, et al. The effect of simvastatin on periprosthetic bone mineral density in the hypercholesterolaemic patients after total hip arthroplasty[J]. *Int Orthop*, 2018, 42(1): 59-64.
- [4] Zhang M, Bian YQ, Tao HM, et al. Simvastatin induces osteogenic differentiation of MSCs via Wnt/ β -catenin pathway to promote fracture healing[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2896-2905.
- [5] 贾忠宝,崔纳,尹丹丹,等.辛伐他汀对BMSCs成骨分化过程中WNT信号通路早期WNT3的影响[J].*中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(7): 929-932.
- [6] 邢磊,高静媛,汪晓旭,等.辛伐他汀刺激骨髓间充质干细胞的成骨分化[J].*中国组织工程研究*, 2019, 23(25): 3961-3966.
- [7] Raafat SN, Amin RM, Elmazar MM, et al. The sole and combined effect of simvastatin and platelet rich fibrin as a filling material in induced bone defect in tibia of albino rats[J]. *Bone*, 2018, 117: 60-69.
- [8] Ishihara T, Miyazaki M, Notani N, et al. Locally Applied Simvastatin Promotes Bone Formation in a Rat Model of Spinal Fusion[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(9): 1942-1948.
- [9] AlSwafeeri H, ElKenany W, Mowafy M, et al. Effect of local administration of simvastatin on postorthodontic relapse in a rabbit model[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2018, 153(6): 861-871.
- [10] 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.
- [11] Jiang J, Boyle LJ, Mikus CR, et al. The effects of improved metabolic risk factors on bone turnover markers after 12 weeks of simvastatin treatment with or without exercise[J]. *Metabolism*, 2014, 63(11): 1398-1408.
- [12] Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia[J]. *Bone*, 2010, 46(4): 1011-1015.
- [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. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(5): 447-452.
- [14] 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.
- [15] Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, et al. Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers of bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Intern Med*, 2007, 46(24): 1967-1973.
- [16] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(5): 737-744.
- [17] Chan MH, Mak TW, Chiu RW, et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4556-4559.
- [18] Moshiri A, Sharifi AM, Oryan A. Role of Simvastatin on fracture healing and osteoporosis: a systematic review on in vivo investigations[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(7): 659-684.
- [19] Lin TK, Chou P, Lin CH, et al. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196713.

(收稿日期:2021-09-25)

(本文编辑:陈姗姗)

引用格式

刘晓宁,鞠阳,李贵宾,等.辛伐他汀对绝经后骨质疏松女性骨折后骨愈合及骨代谢的影响[J].*骨科*, 2022, 13(3): 268-270. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.03.014.