

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.026

帕米膦酸二钠对绝经后骨质疏松血瘀证患者血管内皮 重构及血脂水平的影响*

盘荣贵¹,文婉臣²,彭聪聪³,韩 杰¹,覃 杰¹,滕居赞¹

(广西中医药大学附属瑞康医院:1.骨关节与运动医学科;2.预防免疫科,南宁 530011;
3.广西中医药大学研究生院,南宁 530001)

摘 要:目的 探讨帕米膦酸二钠对绝经后骨质疏松(PMOP)血瘀证患者血管内皮重构及血脂水平的影响。方法 50 例 PMOP 血瘀证患者随机分为两组(观察组 28 例、对照组 22 例),研究在连续的 3 个月内进行,并在每个月相同时段实施。观察组静脉滴注帕米膦酸二钠葡萄糖注射液 30 mg/d,连续 3 d,共治疗 3 个月,同时每天口服钙剂和活性维生素 D;对照组静脉滴注等量葡萄糖注射液,也同时口服钙剂及活性维生素 D。两组患者分别在治疗前、治疗后第 3 个月进行疼痛、舌象评分,检测内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平及血脂各指标变化。结果 观察组治疗后疼痛评分、舌象评分较治疗前明显降低($P<0.05$);ET、NO 水平较治疗前明显改善($P<0.05$);低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组 ET、NO 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 帕米膦酸二钠可以明显缓解 PMOP 疼痛,改善淤血情况,可能通过抑制破骨细胞,升高 NO、降低 ET 及血脂水平而发挥效应。

关键词:帕米膦酸二钠; 绝经; 骨质疏松; 低密度脂蛋白胆固醇; 内皮素; 一氧化氮
中图分类号:R681 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)19-2932-03

既往的研究表明,绝经后骨质疏松症(PMOP)患者,不仅全身疼痛,而且还常常伴发血瘀^[1-2],血管内皮功能及血脂水平异常^[3]。帕米膦酸二钠为第二代磷酸盐,治疗 PMOP 效果较好^[4-6]。其对 PMOP 血瘀证患者受损内皮及异常血脂是否影响,尚不明确。笔者运用帕米膦酸二钠葡萄糖注射液治疗 PMOP 血瘀证患者,观察其对受损血管内皮重构及血脂水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 5 月在广西中医药大学附属瑞康医院门诊就诊的 50 例 PMOP 患者进行研究(获得了医院伦理委员会审核)。按随机数字表法分组:观察组(28 例),年龄 58~92 岁,平均(77.0±4.3)岁;病程 4.0 个月至 2.9 年,平均(12.0±0.6)个月。对照组(22 例)年龄 56~90 岁,平均(78.0±6.5)岁;病程 3.6 个月至 2.5 年,平均(13.0±1.0)个月。两组患者年龄、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者完善相关检查,将伴发严重基础疾病的患者剔除本研究。纳入标准:临床症状及体征符合世界卫生组织相关标准^[7-8];舌象表现为绛红,干或光滑,少苔或无苔,舌体呈紫黯,舌体或轻度增大,边有齿印;舌下脉络瘀曲或怒张;脉玄涩。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者治疗方法参照文献[4]进行:两组均每天口服钙剂和活性维生素 D,观察组在此基础上采用帕米膦酸二钠葡萄糖注射液(南京正大天晴制药有限公司)治疗,30 mg/d,连续 3 d,共治疗 3 个月。对照组静脉滴注等量葡萄糖注射液。所有患者治疗期间,密切监测心、肺、肝、肾功能及生化指标的改变,如发现异常,及时终止研究。每例患者分别在治疗前、治疗后第 3 个月进行疼痛、舌象评分;检测血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET)及血脂水平。

1.2.2 ET、NO 水平检测 采血、抗凝,双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 ET、NO 水平(试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司),同时计算 ET/NO 比值。

1.2.3 血脂水平检测 采血、抗凝,全自动生化分析仪测定血清三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平(试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司)。

1.3 判断标准 (1)视觉模拟量表(VAS)评分评定疼痛改善情况。按文献要求制订评分量表,让护士(医师回避)交予患者,患者依据自身感受,填写评分:1~2 分为优,>2~5 分为良,>5~8 分为可,>8 分为差。(2)舌象评分评定血瘀改善情况。分为舌质、舌苔、舌下脉络 3 项进行评分。各项评分相加得到的总分为该患者的血瘀临床表现。该分数由低到高代

* 基金项目:广西壮族自治区卫生与计划生育委员会课题(Z2015427)。

表血瘀严重程度由轻到重,正常者低于 2 分,最高为 12 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 治疗前,两组的 VAS 评分都比较高。治疗后,观察组的 VAS 评分明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组的 VAS 评分治疗前后对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	28	8.23±1.31	2.89±1.24*
对照组	22	8.06±1.91	7.23±1.51

注:同组治疗前后对比,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后舌象评分结果比较 治疗前,两组的舌象评分都比较高。观察组治疗后,舌象评分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后舌象评分对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后舌象评分结果比较($\bar{x} \pm s$,分)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	28	11.53±1.21	4.25±0.64*
对照组	22	11.36±1.91	10.32±1.31

注:同组治疗前后对比,* $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 ET、NO 及 ET/NO 比值比较 治疗前后比较,观察组 ET、NO 及 ET/NO 比值差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 ET、NO 水平及 ET/NO 比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 ET、NO 及 ET/NO 比值比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	ET(ng/L)	NO(ng/L)	ET/NO 比值
观察组	28	治疗前	64.04±7.03	20.16±2.80	3.17±0.13
		治疗后	51.23±6.18*	33.64±3.28*	1.52±0.10*
对照组	22	治疗前	63.06±7.15	21.04±3.22	2.99±0.09
		治疗后	59.52±7.15	22.76±3.13	2.61±0.11

注:同组治疗前后对比,* $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后血脂水平比较 两组患者治疗后血脂水平较治疗前均有不同程度改善,观察组 TC、LDL-C 水平治疗前后比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。此外,治疗后两组 TC、TG 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)						
组别	<i>n</i>	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组	28	治疗前	1.84±0.63	5.34±0.70	1.20±0.29	3.08±0.51
		治疗后	1.43±0.28* [#]	4.04±0.53 [#]	1.42±0.10	2.12±0.23
对照组	22	治疗前	1.85±0.70	5.26±0.72	1.23±0.28	3.10±0.61
		治疗后	1.72±0.65	5.10±0.63	1.26±0.07	2.93±0.54

注:同组治疗前后对比,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3 讨 论

3.1 中医对 PMOP 的认识 女性从绝经到发生 PMOP 是一个漫长的病理生理过程。在这一过程中,女性“任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”,肾中精气由盛及衰,特别是绝经后,肾中精气更加衰弱,骨枯髓减,无以充养骨骼,发为“骨痿”;同时,《素问·逆调论篇第三十四》指出:“肾者水也,髓不能满,故寒甚至骨也。水不能胜火,病名曰骨痹,是人当挛节也”。PMOP 表现为骨关节疼痛,尤其是腰背部疼痛,身材变矮,肢体软弱无力或萎废不用。由于元气虚弱,气血无以温煦推动,久滞而瘀,故《医林改错》说道:“元气既虚,血管无气,必停留而瘀”。一方面,肾气不足,无力推动血行以致气虚血瘀;另一方面,肾阳不足,无以温养血脉以致寒凝血瘀。治疗上,《素问·阴阳应象大论》指出:“形不足者,温之以气。精不足者,补之以味”。清代陈士铎认为“痿废之证,乃阳明火证,肾水不足以滋之”,指明 PMOP 要采用标本兼治、补泻兼施的治疗原则。

3.2 现代医学对 PMOP 的认识 现代研究显示,多种细胞信号通路^[9]及细胞分子^[10]参与了 PMOP 形成与发展。其中 NO 与 ET 就是这些细胞信号分子之一^[11]。生理情况下,成骨细胞可以合成 NO,NO 反向可以刺激成骨细胞增殖,新骨形成。当 NO 低水平时,NO 可以升高白细胞介素-1 水平,诱导骨吸收;高水平时,NO 则抑制破骨细胞的增殖及活性。而 ET 通过磷脂转移的刺激使磷脂酶活化,细胞内 Ca²⁺ 流动加强,络氨酸激酶活性增加,触发骨代谢调节。ET 下调,成骨细胞增殖及新骨形成;ET 上调,促进破骨细胞活跃。另一方面,NO 的舒血管效应,可以增加骨骼血流,有利于骨细胞物质交换,促进骨组织新陈代谢;ET 则表现为收缩血管使血流量减少,加速血小板形成,阻碍细胞物质交换,导致钙吸收障碍。NO 与 ET 水平失衡,导致骨吸收增加,骨形成减少,骨吸收与骨形成之间动态平衡失调,骨密度下降,最终导致 PMOP 形成与发展^[2]。

血脂异常与 PMOP 的相关性研究,各家结论不一^[12],有学者认为血脂异常与 PMOP 无关^[13],但其

他研究认为血脂异常与 PMOP 密切相关^[14-15]。由于成骨细胞和脂肪细胞共同来自于骨髓干细胞,二者有着相似的局部细胞因子和细胞反应^[16],血脂紊乱必然在病理生理上影响 PMOP 的形成与发展。有学者认为 LDL-C 偏高和 HDL-C 偏低与 PMOP 呈正相关,但另有学者认为 TG、LDL-C 水平与 PMOP 呈负相关。崔双等^[15]认为 PMOP 与 TC、LDL 呈负相关,而与 TG 和 HDL 无相关性。

3.3 帕米膦酸二钠能纠正或调控 PMOP 血瘀证血浆 ET、NO、血脂水平 研究表明,帕米膦酸二钠明显改善 PMOP 患者血瘀证的一般症状,并能降低血浆中 ET 的水平,提高 NO 水平,减少 ET/NO 比值,因而降低其血管的紧张度,减轻缺血、缺氧状态,改善内皮细胞的分泌功能,有利于血液流变性的好转,缓解血瘀证的严重程度,促进其恢复。这是由于帕米膦酸二钠含有 P-C-P 基团^[17],特异性地与骨转换活跃的骨表面相结合,抑制破骨细胞活性,阻碍骨吸收,稳定 Ca^{2+} 代谢平衡,成骨细胞活跃,使 NO 分泌增加,ET 下调;血流增加使血小板抑制,血脂下降。有研究标明,帕米膦酸二钠还作用胆固醇生物合成路径的酶——法尼基二磷酸合成酶^[17],将脂质连接到调节蛋白上,使破骨细胞失活^[18],进而使 LDL-C 及 TC 水平降低,降低血脂,改善血流,与本研究结果一致。

综上所述,帕米膦酸二钠不仅促进破骨细胞凋亡、失活,修复溶骨病灶,减缓机体骨吸收和骨丢失,改善骨质量,同时激活成骨细胞,修复受损血管内皮细胞,重构血管内皮功能,改善血流,加快新骨形成^[19]。

参考文献

- [1] DIAB D L, WATTS N B. Postmenopausal osteoporosis [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(6): 501-509.
- [2] 睦承志, 刘志坤, 甘卫冬, 等. 围绝经期女性骨代谢与“血瘀”相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(11): 1418-1424.
- [3] 张志伟, 刘昌戎, 廖金辉, 等. 骨质疏松症与一氧化氮、内皮素、降钙素基因相关肽的关系研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(9): 2082-2086.
- [4] 盘荣贵, 文婉臣, 韩杰, 等. 帕米膦酸二钠治疗绝经后骨质疏松血瘀证的近期研究[J]. *吉林医学*, 2016, 37(12): 2780-2783.
- [5] ERIKSEN E F, DZEZ-PÉREZ A, BOONEN S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review[J]. *Bone*, 2014, 58(1): 126-135.
- [6] KERSCHAN-SCHINDL K, HASCHKA J, OBERMAYER-PIETSCH B, et al. How long should women with postmenopausal osteoporosis be treated with a bisphosphonate[J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45(9): 621-628.
- [7] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [8] 母苓. 绝经后骨质疏松症的中医证型研究现状[J]. *光明中医*, 2014, 2(3): 645-648.
- [9] WOLSKI H, DREWS K, BOGACZ A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis is[J]. *Ginekol Pol*, 2016, 87(5): 347-352.
- [10] BRINCAT S D, BORG M, CAMILLERI G, et al. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis[J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66(4): 391-407.
- [11] PARK J, OMI N. The effects of different exercise modes for preventing endothelial dysfunction of arteries and bone loss in ovariectomized rats[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(2): 133-139.
- [12] ERSOY G S, SIMSEK E E, VATANSEVER D, et al. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis[J]. *North Clin Istanbul*, 2017, 4(3): 237-241.
- [13] YAMAUCHI M, YAMAGUCHI T, NAWATA K, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women[J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 279-286.
- [14] GO J H, SONG Y M, PARK J H, et al. Association between serum cholesterol level and bone mineral density at lumbar spine and femur neck in postmenopausal Korean women[J]. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(3): 166-173.
- [15] 崔双, 薛昊昱. 绝经后女性骨质疏松患者骨密度与血脂和护骨素的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(10): 2051-2053.
- [16] HYDER J A, ALLISON M A, WONG N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(2): 186-194.
- [17] XU Y, SUN J, YANG X, et al. Pamidronate Disodium leads to bone necrosis via suppression of wnt/ β -catenin signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(10): 2135-2143.
- [18] GUPTA B, SINGH S, TALLENTS R H, et al. Effects of bisphosphonates on orthodontic treatment and the TMJ: a systematic review[J]. *J Clin Orthod*, 2017, 51(8): 471-478.
- [19] ZANATTA L B, MARCATTO C, RAMOS C S, et al. Use of pamidronate for osteoporosis treatment in public health care in Brazil[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57(6): 514-520.