

依那普利和替米沙坦对绝经后原发性高血压女性患者骨密度及骨转化的影响^Δ

李霞绯*, 吴娟[#](重庆市第三人民医院老年病科, 重庆 400014)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4534-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.08

摘要 目的:观察依那普利和替米沙坦对绝经后原发性高血压女性患者骨密度及骨转化指标的影响。方法:将120例绝经后原发性高血压患者随机分为血管紧张素转换酶抑制剂组(ACEI组)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药组(ARB组)和钙通道阻滞药组(CCB组),每组各40例患者,分别给予依那普利、替米沙坦和硝苯地平进行降压治疗。治疗1年后,观察3组患者血压、骨密度(BMD)、骨钙素、β胶原特殊序列(β-CTX)及血清钙离子和磷离子浓度的变化。结果:治疗前3组患者各项指标比较,差异均无统计学意义。治疗后,3组患者血压均降至正常范围,且血清钙离子和磷离子浓度及骨钙素组间比较差异无统计学意义。ACEI组患者β-CTX较治疗前显著下降($P<0.05$),BMD显著升高($P<0.05$),而骨钙素无显著变化($P>0.05$);ARB组和CCB组患者的BMD显著下降($P<0.05$),而骨钙素及β-CTX无显著变化($P>0.05$);组间比较,ACEI组患者β-CTX显著低于ARB组和CCB组患者,BMD显著高于ARB组和CCB组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者血清钙离子、磷离子的浓度治疗前、后均无显著变化($P>0.05$)。结论:依那普利具有抑制骨吸收的作用,能改善绝经后高血压女性患者骨量的丢失,而替米沙坦不具备此作用。

关键词 依那普利;替米沙坦;骨密度;β胶原特殊序列;骨钙素

Effects of Enalapril and Telmisartan on Bone Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women with Primary Hypertension

LI Xia-fei, WU Juan (Dept. of Geratology, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of enalapril and telmisartan on bone density and index of bone turnover in postmenopausal women with primary hypertension. METHODS: 120 postmenopausal women with primary hypertension were randomly divided into ACEI group, ARB group and CCB group with 40 patients in each group. They were given enalapril, telmisartan and nifedipine, respectively. These parameters of 3 groups were measured after a year, such as blood pressure, BMD, osteocalcin, β-Crosslaps (β-CTX), blood calcium, blood phosphorus. RESULTS: There was no statistical significance in the difference of above index among 3 groups before treatment. After treatment, the blood pressure of 3 groups reduced and returned to normal level. Before treatment, β-CTX of ACEI group was decreased significantly after treatment ($P<0.05$), while BMD was increased significantly ($P<0.05$). There was no significant change in osteocalcin, blood calcium and blood phosphorus ($P>0.05$). BMD of ARB group and CCB group were decreased significantly ($P<0.05$), while osteocalcin and β-CTX had no significant change ($P>0.05$). β-CTX of ACEI group was significantly lower than that of ARB group and CCB group; BMD of ACEI group was significantly higher than that of ARB group and CCB group; there was statistical significance ($P<0.05$). The concentrations of calcium ion and phosphonium ion in serum had no significant change among 3 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Enalapril have potentially beneficial effects on bone health in postmenopausal women with hypertension by inhibiting bone resorption, while telmisartan doesn't.

KEY WORDS Enalapril; Telmisartan; Bone density; β-Crosslaps; Osteocalcin

原发性高血压及骨质疏松症是绝经后女性的常见疾病。许多研究已揭示了高血压与骨质疏松之间的相关性。与健康人群比较,高血压患者的骨密度(BMD)降低,而高血压患者中50%为绝经后女性,更是骨质疏松的高风险人群^[1]。虽然高血压与骨质疏松的关系尚未完全明确,但降压药物对BMD的影响已逐渐成为研究的热点。血管紧张素Ⅱ转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(ARB)和钙通道阻滞药(CCB)是临床上常用的三类降压药。ACEI类降压药通过抑制血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的产生而减少组织AngⅡ的浓度起到降压的作用,而ARB类药物主要通过阻断Ang受体(AT)来

发挥其降压作用,二者具有共同的作用通路。新近的以高血压大鼠为模型的动物实验证实,ACEI类降压药可以减弱卵巢切除术后小鼠骨量的丢失^[2],但在临床研究中就这一结论还存在争议。有研究表明,使用ACEI类降压药可增加老年人的BMD^[3];但也有研究认为,ACEI类降压药的使用反而促进了骨量的丢失^[4]。依那普利、替米沙坦分别是临床上常用的ACEI类和ARB类降压药物,硝苯地平缓释片是常用的二氢吡啶类CCB。既往多种大型临床试验均认为二氢吡啶类CCB不能改善骨质疏松及降低骨折风险^[5]。因此,本研究基于ACEI和ARB类降压药物有共同作用通路,以CCB类药物作为对照组,通过观察绝经后高血压女性患者使用依那普利和替米沙坦后BMD及骨转化指标的变化,探讨ACEI和ARB类降压药物与BMD和骨转化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

Δ 基金项目:重庆市卫生局科研资助项目(No. 2012-2-216)

* 主治医师。研究方向:骨质疏松动脉硬化。电话:023-63500497。

通信作者:副主任医师。研究方向:脑血管病痴呆。电话:023-63500497。E-mail:wj423@126.com

选择我院老年科2011年5月—2012年1月门诊及住院患者共120例,所有患者均为绝经后高血压女性。均符合2010年《中国高血压防治指南》^[6]推荐的诊断标准,且均为I级[收缩压为140~159 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或舒张压为90~99 mm Hg]。排除标准:(1)排除有影响骨代谢的其他疾病(代谢性骨病、甲状腺及甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、类风湿性关节炎、慢性肝病)者;(2)之前已服用过影响骨钙代谢的药物(长期服用糖皮质激素、甲状腺激素、雌激素、维生素D、钙剂、二磷酸盐、氟化物、抗癫痫药)者;(3)偏瘫、长期卧床、局部制动者。所有患者均无肝、肾功能异常及肿瘤史。采用随机数字表法将入选患者分为3组,ACEI组40例,年龄53~75岁,平均(66.65±6.72)岁;ARB组40例,年龄53~76岁,平均(65.70±6.84)岁;CCB组40例,年龄55~74岁,平均(64.82±6.37)岁。所有入选患者均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

ACEI组患者给予口服依那普利(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,规格:10 mg/片)20 mg/d;ARB组患者给予口服替米沙坦(海南赛立克药业有限公司,规格:20 mg/片)40 mg/d;CCB组患者给予口服硝苯地平缓释片(南京白敬宇制药有限公司,规格:10 mg/片)20 mg/d。各组治疗时间均持续1年。

1.3 观察指标

采用美国Norland公司生产的Prodigy型双能X线BMD仪,由同一专业技术人员测定受试者股骨颈及Ward三角区BMD。所有患者均于用药前、后测量身高,体质指数,血压,空腹10 h的血清钙、磷离子浓度和骨转化指标[骨钙素及β胶原特殊序列(β-CTX)]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用方差分析,各组治疗前、后指标均数采用配对样本 t 检验;组间非计量资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者一般资料比较

3组患者的年龄、体质指数、同时服用的其他药物等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

2.2 3组患者治疗前后血压比较

治疗前,3组患者血压基线水平比较差异无统计学意义

表1 3组患者一般资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups (case)

组别	n	年龄,岁	体质指数,kg/m ²	同时服用其他药物			
				胰岛素	口服降糖药	他汀类降脂药	阿司匹林
ACEI组	40	66.65±6.72	22.18±1.11	9	6	11	8
ARB组	40	65.70±6.84*	21.29±1.21*	10	9	7	10
CCB组	40	64.82±6.37**	21.54±1.14**	7	10	8	7

与ACEI组比较: * $P > 0.05$;与ARB组比较: * $P > 0.05$

vs. group ACEI: * $P > 0.05$; vs group ARB: * $P > 0.05$

($P > 0.05$);治疗1年后,3组患者血压均显著下降($P < 0.05$),且均降至正常范围。治疗后,3组患者血压比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。由表2可知,3种药物降压效果均较好,可以满足临床需要。

表2 3组患者治疗前后血压比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood pressure among 3 groups before and after treatment (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	收缩压	舒张压
ACEI组	40	治疗前	149.80±4.49	71.36±8.51
		治疗后	129.70±8.20	67.49±4.70
ARB组	40	治疗前	148.80±4.75*	69.00±6.80*
		治疗后	128.20±7.11 ^Δ	67.00±4.15 ^Δ
CCB组	40	治疗前	151.30±4.27**	72.10±8.01**
		治疗后	129.60±7.57 ^{ΔΔ}	66.10±4.02 ^{ΔΔ}

与ACEI组治疗前比较: * $P > 0.05$;与ARB组治疗前比较: * $P > 0.05$;与ACEI组治疗后比较: ^Δ $P > 0.05$;与ARB组治疗后比较: ^Δ $P > 0.05$

vs. group ACEI before treatment: * $P > 0.05$; vs. group ARB before treatment: * $P > 0.05$; vs. group ACEI after treatment: ^Δ $P > 0.05$; vs. group ARB after treatment: ^Δ $P > 0.05$

2.3 3组患者治疗前后BMD及骨转化指标比较

3组患者治疗前BMD及骨转化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,3组患者血清钙离子和磷离子浓度及骨钙素比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);ACEI组患者的BMD显著高于ARB组和CCB组,β-CTX显著低于ARB组和CCB组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者治疗前、后BMD及骨转化指标比较详见表3。

3 讨论

高血压和骨质疏松在老年人群中的发病率极高。许多研究已发现了抗高血压药物能增加BMD并降低骨折风险;噻嗪

表3 3组患者治疗前后BMD及骨转化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of bone mineral density and bone turnover index among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	指标					
			血钙,mmol/L	血磷,mmol/L	骨钙素,ng/ml	β-CTX,ng/ml	股骨颈BMD,g/cm ²	Ward三角区BMD,g/cm ²
ACEI组	40	治疗前	2.15±0.12	1.13±0.11	23.10±4.39	0.31±0.15	0.62±0.11	0.44±0.11
		治疗后	2.19±0.12	1.16±0.11	23.02±4.68	0.25±0.15*	0.68±0.13*	0.55±0.11*
		P	0.354	0.457	0.623	0.041	0.044	0.033
ARB组	40	治疗前	2.16±0.11	1.12±0.10	22.97±4.91	0.30±0.15	0.69±0.12	0.51±0.12
		治疗后	2.19±0.13	1.16±0.11	21.32±4.54	0.32±0.16	0.60±0.13 [#]	0.42±0.11 [#]
		P	0.231	0.345	0.369	0.218	0.023	0.046
CCB组	40	治疗前	2.18±0.13	1.14±0.11	21.55±4.60	0.32±0.16	0.66±0.11	0.49±0.11
		治疗后	2.16±0.12	1.17±0.11	20.45±4.27	0.35±0.17	0.59±0.13 ^Δ	0.42±0.11 ^Δ
		P	0.712	0.104	0.547	0.279	0.043	0.037

与ACEI组治疗前比较: * $P < 0.05$;与ARB组治疗前比较: * $P < 0.05$;与ACEI组治疗后比较: ^Δ $P < 0.05$

vs. group ACEI before treatment: * $P < 0.05$; vs. group ARB before treatment: * $P < 0.05$; vs. group ACEI after treatment: ^Δ $P < 0.05$

类利尿剂对BMD及骨折的有益作用已得到证实^[7];许多观察性研究还认为, β 受体阻滞药能增加BMD及降低骨折风险,但还需要前瞻性研究进一步证实^[8]。而许多临床研究发现,二氢吡啶类CCB不能改善骨质疏松及降低骨折风险^[9]。ACEI和ARB类降压药物在高血压的降压治疗中应用较广泛,主要通过抑制Ang II的产生或阻断其与AT的作用来发挥降压作用。本研究发现,ACEI组患者治疗1年后股骨颈及Ward三角区BMD升高,而ARB组和CCB组患者治疗1年后其BMD下降,提示绝经后的高血压女性患者经依那普利治疗后可以改善骨量的丢失。3组患者治疗后血压均降至正常,且治疗后各组患者血压比较差异无统计学意义,说明依那普利改善BMD的作用与血压的降低无关。

ACEI类降压药物影响骨量的机制还不十分清楚,目前比较公认的其调节骨量的作用主要与其下调Ang II浓度有关:Ang II通过上调成骨细胞上核转录因子 κ B激活剂的配体(RANKL)而间接促进破骨细胞的分化和活化,同时Ang II能促进尿钙的排泄,降低血钙并增加甲状腺激素的水平,加重骨钙的吸收^[9]。本研究发现,ACEI组患者反映骨吸收的指标 β -CTX在治疗1年后降低,而反映骨合成的指标骨钙素无变化,这一结果提示依那普利无促进骨合成的作用,而具有抗骨吸收的作用。本研究结果还发现,ACEI组患者治疗后血钙无明显变化,提示依那普利无调节钙代谢的作用。ACEI类降压药还可通过对肾素-血管紧张素系统的作用来调节骨基质微血管的血流量^[10]。Olmos JM等^[3]的研究显示,雌激素能对抗Ang II信号转导系统及其诱导的骨质疏松。因此,对于绝经后的高血压女性来说,雌激素减退将导致其对Ang II信号转导系统的抑制所产生的骨量保护作用减弱,选用ACEI类降压药物将更有益于雌激素减退与Ang II的交叉作用所致的骨量减少。本研究发现,ARB组患者治疗1年后BMD显著下降。虽然ARB与ACEI类降压药物均依靠对Ang II的影响发挥其药理作用,但本研究未能发现替米沙坦与依那普利有相同的骨保护作用。替米沙坦与依那普利对骨量变化所表现出的不同结果可能与ARB类降压药物作用的受体有关。ARB类降压药主要是阻断Ang II与AT₁受体的结合,不能抑制Ang II的形成。Ang II与血管壁上的AT₁受体结合发挥收缩血管的作用^[11]。动物和细胞实验表明,对破骨细胞的间接刺激作用主要是通过成骨细胞上AT₂受体的结合来完成,而不是AT₁受体^[10]。而成骨细胞上的AT₁受体主要作为机械感受器接受物理应力的调节^[12]。

本研究证实,作为降压药物的依那普利具有抑制骨吸收的作用,能改善绝经后高血压女性患者骨量的丢失;而替米沙坦治疗1年后,未能维持绝经后高血压女性的骨量。依那普利在绝经后高血压女性患者的骨保护过程中有一定作用。本研究所使用的降压药物均为各种药物的常用剂量,增大药物剂量对BMD及骨转换的作用还需进一步的研究。

参考文献

- [1] Olszanecka A, Posnik-Urbanska A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Adipocytokines and blood pressure, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women [J]. *Kardiol Pol*, 2010, 68(7): 753.
- [2] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Prevention of osteoporosis by angiotensin-converting enzyme inhibitor in spontaneous hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(9): 786.
- [3] Olmos JM, Hernandez JZ, Martinez J, et al. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment[J]. *Maturitas*, 2010, 65(4): 396.
- [4] Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men?[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2159.
- [5] Wiens M, Etminan M, Gill SS, et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Intern Med*, 2006, 260(4): 350.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 19(8): 701.
- [7] Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese[J]. *Bone*, 2006, 38(4): 584.
- [8] Yang S, Nquyen ND, Center JR, et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the dubbo osteoporosis epidemiology study[J]. *Bone*, 2011, 48(3): 451.
- [9] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(2): 241.
- [10] Zhao X, Wu ZX, Zhang Y, et al. Locally administered perindopril improves healing in an ovariectomized rat tibial osteotomy model[J]. *PLoS one*, 2012, 7(3): e33228.
- [11] Stegbauer J, Coffman TM. New insight into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(1): 84.
- [12] Bandow K, Nishikawa Y, Ohnishi T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) induces RANKL, MCP-1, and MIP-1 beta expression in osteoblasts through the angiotensin II type 1 receptor[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(2): 392.

(收稿日期:2013-03-11 修回日期:2013-10-20)