

允许扩大切除范围,提高切缘阴性率^[9,10]。患者所采取的整形技术具体可为在手术时据患者肿瘤所处的位置、乳房大小以及乳房下垂度来选择合适的切口以及合适的和缺损的修复方法。还可应用乳房缩小成形技术、乳房下垂矫正技术等。选择手术切口时不仅应使切口位置隐蔽,瘢痕小,还应选择方便切除病灶,修复缺损的位置。在乳腺缺损的修复方面,如果患者的缺损较小,可直接缝合,如果直接缝合有困难,则可游离一定区域的乳腺组织腺蒂瓣来修复缺损。对于乳房内侧的肿瘤,可选择皮肤皮下组织腺蒂瓣的方法来修复缺损。另外,从可行性方面分析可见,采用整形技术的患者并没有因加入整形技术而延迟了保乳手术后放疗、化疗时间,其引流管在患者体内放置的时间没有加长,且患者并发症的发生率也没有增多,患者的生存比例也变化不大,也即在保乳手术应用乳房整形技术具有一定的可行性。

总之,在对乳腺癌患者进行保乳手术时应用乳房整形技术不会影响患者的治疗效果,且手术后患者乳房的美容效果良好,值得推广应用。

参考文献

1 陆平,李云鹏,张万峰,等. PIM-1 蛋白激酶在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国医师杂志,2012, 14(6):725-728

- 2 刘长高. MRI 动态增强时间强度曲线与乳腺癌微血管密度的相关性研究[J]. 中国医师杂志,2012, 14(9):1202-1204
- 3 Hill K, Christine E. Cosmetic outcomes and complications reported by patients having undergone breast-conserving treatment[J]. International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics, 2012, 83(3):839-844
- 4 周围. 残留腺体转位整形法在乳腺癌保乳手术中的应用[J]. 中国普通外科杂志,2012, 21(11):1338-1341
- 5 Ghoussaini M. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci[J]. Nature Genetics, 2012, 44(3):312-318
- 6 Stephens, Philip J. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer[J]. Nature, 2012, 486(7403):400-404
- 7 周慧芳,余如平,徐敏. 腹腔镜下带血管蒂大网膜瓣乳房肿瘤整形手术配合[J]. 浙江临床医学,2014,16(1):161-163
- 8 Gainer SM, Lucci A. Oncoplastics: techniques for reconstruction of partial breast defects based on tumor location[J]. J Surg Oncol, 2011, 103(4):341-347
- 9 Fitoussi AD, Berry MG, Fama F, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(2):454-462
- 10 Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects[J]. Ann Surg, 2013, 257(4):609-620

(收稿日期:2014-04-04)

(修回日期:2014-04-16)

阿仑膦酸钠与他汀类降脂药联合治疗老年性骨质疏松伴高脂血症患者的临床观察

郭丙杰 张东阳

摘要 **目的** 观察阿仑膦酸钠片联合他汀类降脂药治疗伴有高脂血症的老年性骨质疏松患者的临床疗效。**方法** 将120例同时患有骨质疏松症和高脂血症的老年患者分为3组:联合治疗组、阿仑膦酸钠组、阿托伐他汀组,每组40例,治疗6个月,观察治疗前后骨密度(BMD)、血脂、血钙、磷、碱性磷酸酶(AKP)变化,疼痛的评价和临床疗效评定。**结果** 各治疗组腰部、大转子 and 尺骨远端 BMD 检测结果较治疗前明显升高,且联合治疗组优于另外两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组及阿托伐他汀组血脂较治疗前下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组治疗前后血清钙、磷均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);联合治疗组及阿仑膦酸钠片治疗组 AKP 下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组治疗前后 VAS 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且联合治疗组优于另外两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组显效率和总有效率均明显高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠片和阿托伐他汀联合治疗骨质疏松伴高脂血症具有显著的临床疗效,优于单独使用阿仑膦酸钠或阿托伐他汀,两药联合具有协同作用,是临床防治骨质疏松症的一种非常有效的方法。

关键词 骨质疏松 高脂血症 骨密度 阿仑膦酸钠 他汀类降脂药

[中图分类号] R591.44 R589.21

[文献标识码] A

Clinical Observation on the Efficacy of Alendronate Combined with Atorvastatin in the Treatment of Patients with Hyperlipidemia Senile Os-

作者单位:450053 郑州市第九人民医院

teoporosis. Guo Bingjie, Zhang Dongyang. The 9th Renmin Hospital of Zhengzhou, Henan 450053, China

Abstract Objective To observe the efficacy of alendronate combined with atorvastatin in the treatment of patients with hyperlipidemia senile osteoporosis. **Methods** Totally 120 elderly patients with osteoporosis and hyperlipidemia were randomly divided into 3 groups: the combination therapy group, alendronate group, atorvastatin group, with 40 cases in each group and the treatment period of 6 months. Before and after treatment, changes of bone mineral density (BMD), lipids, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (AKP), evaluation of pain and evaluation of the clinical efficacy were detected. **Results** BMD test results of waist, the greater trochanter and distal ulna in treatment group were significantly shorter in combination therapy group compared with those in the other groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Blood lipids of combination therapy group and atorvastatin group were significantly decreased after treatment compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum calcium, phosphorus of three groups did not have significantly change after treatment ($P < 0.05$). AKP of combination therapy group and alendronate group were significantly decreased after treatment compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). VAS scores of three groups were significantly decreased after treatment compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the combination therapy group was better than other groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Efficient and the total effective rate of combined treatment group were significantly higher than the other two groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Alendronate tablets and atorvastatin combination therapy for osteoporosis with hyperlipidemia has significant clinical efficacy, better than alendronate alone or atorvastatin. Clinical efficacy of alendronate combined with atorvastatin in the treatment of patients with hyperlipidemia senile osteoporosis was significant, better than alendronate or atorvastatin alone. Two-drug combination has a synergistic effect, is a very effective method of clinical prevention and treatment of osteoporosis.

Key words Osteoporosis; Hyperlipidemia; Bone density; Alendronate; Atorvastatin

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种以松质骨骨小梁变细、数量减少、断裂、皮质骨多孔和变薄为主要病理表现的骨骼系统代谢性疾病,以绝经后妇女和老年人多见,随着人口老龄化时代的来临,其发生率正在逐年增加。大量的研究证实,高脂血症与骨质疏松在病因学上有很大的相关性,他汀类降脂药阿托伐他汀具有促进骨细胞增殖,诱导新骨形成的作用^[1-3]。本研究收集了笔者医院近年来收治的骨质疏松伴高脂血症患者的治疗资料,进行统计学分析,结果表明阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀对治疗伴高脂血症的老年性骨

质疏松患者有显著疗效,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2010 年 2 月~2013 年 5 月来笔者医院就诊的老年骨质疏松伴高脂血症患者 120 例。其中男性 58 例,女性 62 例;患者年龄 65~93 岁,平均年龄 73.54 ± 5.43 岁;病程 2~13 (7.11 ± 5.01) 年;所有患者均自愿参加本次研究并签订患者知情同意书。将 120 例患者随机分为阿仑膦酸钠组、阿托伐他汀组和联合治疗组,每组各 40 例,3 组患者在年龄、性别、病程和基础疾病(高血压病、2 型糖尿病、冠心病)方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	男性/女性	病程(年)	体质量(kg)	骨痛(n)
阿仑膦酸钠组	40	74.34 ± 8.54	23/17	8.21 ± 4.77	64.12 ± 7.13	36
阿托伐他汀组	40	72.38 ± 9.05	25/15	7.46 ± 5.09	62.32 ± 6.82	38
联合治疗组	40	72.38 ± 9.05	22/18	8.03 ± 5.21	63.66 ± 7.09	39

2. 纳入标准和排除标准:(1)纳入标准:①骨质疏松症符合 WHO 骨质疏松症诊断标准,符合中国老年学学会骨质疏松委员会制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第 2 稿)》, $BMD < M - 2SD$ 为骨质疏松症;②高脂血症诊断标准为 2007 年国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)发布的《中国成人血脂异常防治指南》中的高脂血症诊断标准;③自愿加入本研究,并签署患者知情同意书者。(2)排除标准:3 个月内用过影响骨代谢药物的患者;伴有多器官和严重原发性疾病者;精

神病患者;妊娠或哺乳期妇女;畸形或丧失劳动力者;有较严重的消化道疾病及代谢性疾病者;酗酒或滥用药物者;依从性不良的患者。

3. 给药方法:联合治疗组口服阿仑膦酸钠片 70mg,每周 1 次,晨起空腹用约 200ml 清水送服,服药后半小时内不平卧,同时每晚口服阿托伐他汀 20mg;阿托伐他汀组仅每晚口服阿托伐他汀 20mg;阿仑膦酸钠组仅口服阿仑膦酸钠片,服用方法同联合治疗组。3 组在治疗的基础上都予以阿法骨化醇软

胶囊 0.25mg/d 和钙片 500mg/d 治疗,疗程 6 个月,每 2 个月检测 1 次肝肾功能,所有患者均嘱咐坚持适当运动和晒太阳。

4. 观察指标:(1)骨密度测量:分别测定 3 组患者治疗前后骨密度(BMD),以双能 X 线吸收法(DXA)定量测定,BMD 作为研究的参数。每例标准做 3 次,取均值作为最后测值。以左侧尺骨远端、腰 2~4(L2~L4)和大转子为观察部位。(2)实验室指标:取患者空腹血分别测定 3 组患者治疗前和治疗后的血脂、血钙、磷、碱性磷酸酶(AKP)。(3)疼痛等级评价:采用视觉类模拟评分(VAS)评定 3 组患者治疗前后的疼痛等级,0~10 分表示无痛至疼痛难忍。(4)临床疗效评定:疼痛 VAS 0~5 分为显效,6~8 分为有效,>8 分为无效,有效

率=(显效+有效)例数÷总例数×100%。

5. 统计学方法:运用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者治疗前后 BMD 测定情况比较:治疗后,各治疗组尺骨远端、腰部和大转子和 BMD 检测结果较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与联合治疗组比较,另外两组 BMD 明显较低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 3 组患者治疗前后 BMD 测定情况比较($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	<i>n</i>	时间	L2~L4	大转子	尺骨远端
联合治疗组	40	治疗前	0.72±0.13	0.68±0.13	0.67±0.11
		治疗后	0.98±0.25 [*]	1.19±0.52 [*]	0.98±0.33 [*]
阿托伐他汀组	40	治疗前	0.72±0.14	0.63±0.14	0.67±0.11
		治疗后	0.88±0.15 ^{*△}	1.09±0.42 ^{*△}	0.83±0.30 ^{*△}
阿仑膦酸钠组	40	治疗前	0.73±0.16	0.64±0.12	0.69±0.12
		治疗后	0.86±0.12 ^{*△}	0.95±0.21 ^{*△}	0.78±0.31 ^{*△}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与联合治疗组比较,[△] $P < 0.05$

2.3 组患者治疗前后血脂变化:治疗后,联合治疗组及阿托伐他汀组血脂下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。阿仑膦酸钠组血脂也有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与联合治疗组比较,阿仑膦酸钠组血脂较高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

3.3 组患者治疗前后血钙、磷和 AKP 变化:3 组治疗前后血清钙、磷均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合治疗组及阿仑膦酸钠片治疗组 AKP 下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。阿托

伐他汀组 AKP 无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。

表 3 3 组患者治疗前后血脂测定情况比较($\bar{x} \pm s, mmol/L$)

组别	<i>n</i>	时间	TC	TG
联合治疗组	40	治疗前	5.86±1.04	1.48±0.54
		治疗后	4.21±1.34 [*]	1.01±0.30 [*]
阿托伐他汀组	40	治疗前	5.67±1.23	1.60±0.24
		治疗后	4.28±1.19	1.16±0.19 ^{*△}
阿仑膦酸钠组	40	治疗前	5.57±1.21	1.57±0.21
		治疗后	5.51±1.19 [△]	1.55±0.16 [△]

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与联合治疗组比较,[△] $P < 0.05$

表 4 3 组患者治疗前后血钙、磷和 AKP 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	AKP(IU/L)
联合治疗组	40	治疗前	2.25±0.32	1.61±0.36	156.32±18.21
		治疗后	2.28±0.28	1.65±0.25	90.52±10.32 [*]
阿托伐他汀组	40	治疗前	2.27±0.32	1.71±0.31	156.32±18.21
		治疗后	2.29±0.26	1.68±0.27	156.52±18.32
阿仑膦酸钠组	40	治疗前	2.26±0.15	2.37±0.26	158.32±15.32
		治疗后	2.30±0.14	2.43±0.31	93.36±12.58 ^{*△}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与联合治疗组比较,[△] $P < 0.05$

4.3 组治疗前后 VAS 比较:治疗后,各治疗组 VAS 较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与联合治疗组比较,另外两组 VAS 明显较高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 5)。

表 5 3 组治疗前后 VAS 比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
联合治疗组	40	8.42±3.04	0.73±0.54 [*]
阿托伐他汀组	40	8.57±3.10	6.16±1.06 ^{*△}
阿仑膦酸钠组	40	8.54±3.10	2.10±0.87 ^{*△}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与联合治疗组比较,[△] $P < 0.05$

5.3 组患者临床疗效比较:联合治疗组显效率和总有效率均明显高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$,表 6)。

表 6 3 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合治疗组	40	31(62)	17(35)	2(2)	48(98)
阿托伐他汀组	40	10(20) [△]	19(38)	21(42)	29(58) [△]
阿仑膦酸钠组	40	10(20) [△]	19(38)	21(42)	29(58) [△]

与联合治疗组比较, [△] $P<0.05$

6.3 组不良反应监测:所有患者均接受治疗前统一沟通和教育,要求患者按照疗程服药,并定期提醒。在治疗期间,所有患者均未发现肝、肾功能的异常变化。

讨 论

骨质疏松症是一种可导致骨骼脆性增加、强度降低的全身性代谢性骨病,患病率随年龄增长而增高。骨质疏松症的病理基础为破骨细胞吸收增加,成骨细胞功能减退,导致患者骨骼的骨量减少而容易发生骨折^[4]。高脂血症是中老年人群的常见病和多发病,常引起一系列心脑血管疾病,有实验研究发现,在实验性激素股骨头坏死模型的研究中,糖皮质激素首先引起高脂血症,其次才引起骨质的变化^[5]。骨质疏松和高脂血症起病隐匿,多于体检或治疗检查其他疾病时被发现,此时两种病变均已存在,很难判断两者发病先后顺序和因果关系。研究表明,他汀类降脂药不仅可有效降低高脂血症患者的血脂水平,并且可使实验动物和患者的骨量增加,降低骨折的发生率^[6]。因此,对同时患有高脂血症相关疾病的骨质疏松症患者,配合应用阿托伐他汀进行治疗,既可调节干预心脑血管疾病的危险因素,又可防治或延缓骨质疏松的进展。阿仑膦酸钠是第 3 代双膦酸盐类药物,是目前效果较显著的抗骨吸收药物,具有抑制骨吸收的能力与特异性^[7,8]。维生素 D 能够增进肠道对钙、磷的主动吸收和利用,刺激成骨细胞促进骨样组织成熟和骨盐沉着,促使骨骼钙化和新骨形成。

本研究结果显示,联合治疗组腰部、大转子和尺骨远端 BMD 检测结果较治疗前明显升高,优于阿仑膦酸钠组和阿托伐他汀组。联合治疗组血脂较治疗前明显下降,血清钙、磷均无明显变化,联合治疗组 AKP 下降明显,联合治疗组 VAS 较治疗前明显降低,优于阿仑膦酸钠组和阿托伐他汀组。联合治疗组显

效率和总有效率均明显高于其他两组。同时近来一些研究也显示,降脂药他汀类药物不仅可有效降低高脂血症患者的血脂水平,而且可使实验动物和患者的骨量增加,骨折率明显下降。然而 Samelson 等^[9]的研究显示,血清胆固醇水平与骨密度没有明显的相关性,两者之间的关系还有待于进一步研究。

本研究从与骨质疏松和高脂血症相关的多个指标进行研究,以探讨两者之间的联系,明确联合用药的价值,虽不能明确证实骨质疏松与高脂血症之间的关系,但是,对临床上伴有高脂血症的骨质疏松患者,或者伴有骨质疏松的高脂血症患者,应用阿仑膦酸钠片和阿托伐他汀联合治疗,却能够起到事半功倍的效果。阿仑膦酸钠片和阿托伐他汀联合治疗骨质疏松伴高脂血症具有显著的临床疗效,优于单独使用阿仑膦酸钠或阿托伐他汀,两药联合使用具有协同作用。联合用药具有较好的应用前景,值得临床进一步推广应用,同时本研究也为骨质疏松症的临床联合用药提供依据。然而联合用药的具体作用机制,以及骨质疏松与高脂血症之间的关系还值得进一步研究和探讨。

参考文献

- 1 尤婷婷,吴铁,张志平,等. 高脂血症致大鼠骨质疏松作用研究初探[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(3):299-303
- 2 Bollerslev J, Wilson SG, Dick IM, *et al.* LRP5 gene polymorphism spredict bone masss and incident factures in elderly Australian women [J]. Bone, 2005,36(4):599-606
- 3 Bauer DC,Mundy GR,Jamal SA,*et al.* Use of statins and fracture:results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials[J]. Arch Intern Med,2011,164(2):146-152
- 4 Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures[J]. Lancet, 2002, 359(9319):1761-1767
- 5 Parhami F, Tintut Y, Bearner WG, *et al.* A the rogenic high fat die treduces bone minera lization in mice[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(1):182-188
- 6 Sakai S, Endo K, Takeda S, *et al.* Combination therapy witheldecitol and alendronate has therapeutic advantages over monotherapy by improving bone Strength[J]. Bone, 2012,50(5):1054-1063
- 7 Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, *et al.* Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis[J]. Osteoporosis Int, 2010, 21(1):145-155
- 8 张楠楠,王丽娜,刘忠厚. 骨质疏松热点问题的探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(1):86-90
- 9 Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, *et al.* Long-term effects of serum cholesterolon bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study[J]. Bone, 2004, 34(3):557-561

(收稿日期:2014-02-26)

(修回日期:2014-04-09)