

L型钙通道阻滞药对冠心病患者运动康复前后钙磷代谢和骨密度的影响*

吕云¹ 刘洵^{1,2} 谭思洁¹ 李承蒙¹ 石晓明¹ 赵楠楠¹

摘要

目的:探讨L型钙通道阻滞药对运动康复前后冠心病患者血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)和骨密度(BMD)的影响,为临床冠心病患者的安全用药提供参考依据。

方法:30例女性冠心病患者,根据是否服用L型钙通道阻滞药被分为服药组(13例)和未服药组(17例)。首先测定受试者的Ca、P、ALP和BMD,然后她们在跑台上进行递增负荷运动实验为制定运动处方提供依据。之后进行为期12周的运动康复训练,康复训练后再次测量上述各指标。

结果:①两组运动康复后均呈血钙增加、血磷降低,与运动康复前相比有显著性差异($P < 0.05$),碱性磷酸酶未服药组运动康复后呈显著升高($P < 0.05$);②运动康复后未服药组的血钙比服药组显著增高($P < 0.05$);③两组运动康复后双股骨和L2—L4的BMD、Z值与运动康复前比较均有增加趋势,但未达到显著性水平($P > 0.05$);④运动康复前后两组间双股骨和L2—L4的BMD、Z值无显著性差异($P > 0.05$)。

结论:①12周的运动康复可以使血钙升高,钙通道阻滞药对运动引起的升钙作用有拮抗作用;②服用20周的L型钙通道阻滞药对冠心病患者的骨密度未见明显影响。

关键词 钙通道阻断药;冠心病;骨代谢;运动心脏康复

中图分类号:R541.4,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2012)-11-1021-05

The effect of L-type calcium channel blockers management on calcium and phosphorus metabolism and bone mineral density of coronary heart disease patients pre and post exercise based rehabilitation/LV Yun, LIU Xun, TAN Sijie, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 27(11):1021—1025

Abstract

Objective: To examine the effect of L-type calcium channel blockers management on serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and bone mineral density (BMD), to provide an evidence based reference for safe medication management in coronary heart disease patients during rehabilitation.

Method: Thirty female coronary heart disease patients were divided into blockade group ($n=13$, took L-type calcium channel blockers therapy) and non-blockade group ($n=17$, didn't take blockers). The patients' calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and bone mineral density (BMD) were measured. After that, they performed a graded exercise test on a motorized treadmill to obtain useful information for establishing exercise prescription. Then, the patients undertook a 12-week exercise based rehabilitation programme and were retested all the above-mentioned indices as pretraining at the end of the programme.

Result: ① After the exercise rehabilitation, significant changes were observed, Ca increased and P decreased in both groups, and ALP increased in non-blockade group, compared with those pre training ($P < 0.05$); ② After exercise rehabilitation significant higher elevation Ca were observed in non-blockade group compared with the block-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.11.008

*基金项目:天津市教育科学“十二五”规划课题(HE1016)

1 天津体育学院健康与运动科学系,天津,300381; 2 通讯作者

作者简介:吕云,男,住院医师; 收稿日期:2012-06-20

ade group ($P < 0.05$); ③ There was an increasing tendency for BMD and Z value of dual femur and L2—L4 in both groups post exercise rehabilitation, but the differences did not reach statistical significant level compared with those pre-training($P > 0.05$); ④ There was no significant difference between the two groups in terms of BMD and Z value of dual femur and L2—L4 both pre and post exercise training ($P > 0.05$).

Conclusion: ①Serum calcium level of patients increased through 12-week exercise rehabilitation, and the calcium channel blocker had antagonizing effect on the rising of calcium induced by exercise; ②The 20-week L-type calcium channel blockers management showed no side effect on BMD in patients with coronary heart disease.

Author's address Department of Health and Movement Science, Tianjin University of Sport, Tianjin, 300381

Key word calcium channel blocker; coronary heart disease; bone metabolism; exercise-based cardiac rehabilitation

钙通道阻滞药(calcium channel blocker)通过阻断心肌细胞和血管平滑肌细胞上的钙通道可使细胞内的钙离子量减少,从而减弱心肌收缩、降低心肌耗氧量、舒张冠状动脉,达到治疗冠心病的目的。然而,钙通道不仅存在于心肌细胞和血管平滑肌细胞,它也存在于成骨细胞,而且与心肌细胞的钙通道相似,都为L型电压敏感性钙通道^[1-3]。那么,临床上应用钙通道阻滞药阻断心肌和血管平滑肌细胞上的钙通道治疗冠心病的同时,是否会阻断成骨细胞上的钙通道,进而影响骨骼的钙磷代谢,减少钙盐的沉积,尚不得而知。本研究拟以服用钙通道阻滞药的冠心病患者与不服用该药物的冠心病患者为研究对象,通过组内和组间运动康复前后骨代谢指标的分析比较,来评价该药物对患者血钙、血磷、碱性磷酸

酶和骨密度的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

30例由天津市三甲医院确诊的女性冠心病患者为研究对象,患者均处于冠心病的稳定期。其中服用L型钙通道阻滞药(硝苯地平片剂,剂量为10mg/片,1片/次,1—3次/d)的13例(服药组);不服用L型钙通道阻滞药的17例(未服药组)。服药组为实验前服用钙通道阻滞药(8周以上)且在实验期间继续服用的患者。实验前,详细向受试者说明本研究目的、内容、实验程序后,患者自愿签字同意后参加实验。受试者的基本情况见表1。

1.2 使用仪器

表1 受试者的基本情况 (x±s)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	干预前运动时间(min)	干预后运动时间(min)
服药组	13	66.3 ± 6.3	160.6 ± 4.8	64.6 ± 7.9	8.9 ± 3.1	11.0 ± 2.8 ^①
未服药组	17	65.3 ± 6.5	163.5 ± 7.2	67.4 ± 7.2	9.6 ± 2.8	11.5 ± 3.0 ^①

与干预前相比:① $P < 0.05$

德国 Cosmos Pulsar 4.0 活动跑台、Oxycon Champion心肺功能测定仪,美国 Mortara 12导联心电图仪,日本 Olympus AU640全自动生化仪,美国 LUNAR Prodigy 双能X线骨密度测试仪。

1.3 实验方法

1.3.1 递增负荷运动实验:全部冠心病患者在活动跑台上依改良布鲁斯跑台方案进行递增负荷运动实验。实验中受试者带有12导联的心电监测,每一级负荷最后1min测定心率、血压和主观用力感觉(RPE),并由整合代谢分析中提取每30s时的摄氧量和肺通气量,打印机每3min打印一次心电图的综合记录,其中包括心率和ST段的变化,测试者记录运

动时间^[4]。

1.3.2 实验控制:递增负荷运动实验的终止标准依 American Collage of Sports Medicine guidelines^[5],其中包括下列症状:出现不正常的心电图、达到个人年龄预测最大心率、出现不正常血压、RPE达到17、呼吸商>1.15等。在实验进行中,测试者不断询问受试者的感觉,并在实验前已明确告诉受试者即使没有上述任何迹象出现,他们仍可在任何时候要求停止运动。

1.3.3 运动康复程序:根据运动实验结果为冠心病患者制定了个体化的运动处方。据此他们在康复中心进行了每周3次,每次40min,为期12周的运动康

复程序,其形式包括蹬固定自行车、活动跑台上走跑、踏步机上蹬踏、划船器上臂腿练习、太极拳运动及健步走等。康复程序结束时全部冠心病患者再次进行了递增负荷运动实验,其测试指标及实验控制与康复程序前相同。

1.3.4 血钙、血磷和碱性磷酸酶的测定:运动前由受试者肘前静脉取血 5ml,血样在室温下放置 15min,以 3000r/min 离心 10min 以得到血清层。利用 Olympus AU640 全自动生化仪对受试者的血清进行血钙(calcium, Ca)、血磷(phosphorus, P)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的检验。

1.3.5 骨密度的测量:骨密度(bone mineral density, BMD)的测试部位采用临床上常用的双侧髋关节和脊柱 2—4 腰椎(L2—L4)^[6]。测试仪器为 LU-NAR Prodigy 双能 X 线骨密度测试仪。体位摆放及体表定位依软件提示进行操作。测试结束由软件自动进行数据分析处理。

1.4 统计学分析

结果用平均数 ± 标准差来表示。组内利用配对样本 *t* 检验,组间采用独立样本 *t* 检验法对两组受试者各指标进行比较。样本差异显著性检验选用 0.05 水平。

2 结果

2.1 服药组和未服药组运动康复前后血钙、血磷和碱性磷酸酶的测定结果

服药组运动康复后血钙增加、血磷降低,与运动康复前相比有显著性差异($P < 0.05$),碱性磷酸酶升高,但与运动康复前相比未达到显著性水平;未服药组运动康复后血钙增加、血磷降低、碱性磷酸酶升高,与运动康复前相比有显著性差异($P < 0.05$)。运动康复前服药组与未服药组的血钙、血磷、碱性磷酸酶无显著性差异;运动康复后未服药组的血钙比服药组显著增高($P < 0.05$),但血磷、碱性磷酸酶与服药组相比其差异未达到显著性水平,见表 2。

2.2 服药组和未服药组在运动康复前后 BMD 和 Z 值的测定结果

骨密度通常是指单位面积的骨组织内无机物含量,它能够间接反映骨强度及骨量的变化。将受试者的骨密度值与同年龄、同性别、同种族组别的参考

值比较可得出 Z 值。Z 值+0.00SD 就意味着受试者的结果正处于依年龄、性别和种族分组人群的中间值^[7]。从表 3 中可见:①本研究中受试者的骨密度状况基本处于同年龄、性别和种族群体的中偏高水平;②服药组运动康复后双股骨和 L2—L4 的 BMD、Z 值与运动康复前比较有增加趋势,但未达到显著性水平($P > 0.05$),未服药组也有类似的状况;③运动康复前后服药组双股骨和 L2—L4 的 BMD、Z 值与未服药组相比均无显著性差异($P > 0.05$)。

表 2 服药组和未服药组运动康复前后血钙、血磷和碱性磷酸酶的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(U/L)
服药组			
运动康复前	2.27 ± 0.13	1.43 ± 0.37	63.70 ± 13.60
运动康复后	2.35 ± 0.07 ^①	1.12 ± 0.14 ^①	66.40 ± 17.28
未服药组			
运动康复前	2.25 ± 0.05	1.48 ± 0.24	63.45 ± 18.39
运动康复后	2.44 ± 0.06 ^{①②}	1.21 ± 0.19 ^①	73.09 ± 18.76 ^①

与本组干预前相比:① $P < 0.05$;与服药组干预后相比:② $P < 0.05$

表 3 服药组和未服药组运动康复前后 BMD 和 Z 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	双股骨		L2—L4	
	BMD(g/cm ²)	Z 值	BMD(g/cm ²)	Z 值
服药组				
运动康复前	0.88 ± 0.10	0.21 ± 0.70	1.04 ± 0.19	0.91 ± 1.60
运动康复后	0.90 ± 0.09	0.22 ± 0.70	1.06 ± 0.17	0.98 ± 1.65
未服药组				
运动康复前	0.93 ± 0.10	0.31 ± 0.93	1.12 ± 0.17	0.98 ± 1.59
运动康复后	0.94 ± 0.10	0.36 ± 0.88	1.14 ± 0.18	1.13 ± 1.43

3 讨论

女性和男性冠心病患者均为本研究受试者的招募对象,但是,截至目前男性受试者的人数还偏少,再分组后其结果表达的统计学意义将会受到影响。因此,我们选取了女性患者为对象对 L 型钙通道阻滞药的作用进行了探讨。然而,随着康复程序的延续、男性受试者的增多,有关不同性别在这方面比较的报导将会有所显现。

12 周运动心脏康复程序后冠心病患者在递增负荷实验中的运动持续时间比康复程序前增加了 20%。值得注意的是测试中跑台的速度和坡度均是递增的,即随着时间的延长运动强度也有所加大,这说明运动康复后冠心病患者的机制能力有了一定的提高。

经常进行户外运动,机体可接受充足的阳光,从而使体内维生素D浓度增高,促进体内钙的吸收^[8]。适宜运动又可使人的食欲增强、促进胃肠蠕动和增进消化功能,提高对钙的吸收率^[9-10]。本实验中服药组与未服药组的受试者在12周运动康复后,其血钙浓度均有显著增加($P < 0.05$),这应与运动促进了肠道对钙的吸收有关。从表2中可见,运动康复前服药组与未服药组的血钙、血磷、碱性磷酸酶无显著性差异($P > 0.05$),而运动康复后他们之间的血钙指标出现了显著差异($P < 0.05$),即就两组血钙的增加幅度而言,未服药组要显著大于服药组。这提示:血钙浓度会受到进行适宜运动和服用钙通道阻滞药的双重影响,即钙通道阻滞药对运动引起的升钙有一定的拮抗作用。

正常人血液中的钙和磷的浓度相当恒定,每100ml血液中钙与磷含量毫升数之积为一常量,即 $[Ca] \times [P] = 35-40$ 。因此,血钙增加时,血磷会有所降低^[11]。本研究中,受试者运动心脏康复程序前后血钙、血磷的情况与此相符。

血清中碱性磷酸酶主要来源于骨,由成骨细胞分泌。成骨活动增强时,碱性磷酸酶活性升高。碱性磷酸酶可以分解磷酸酯和焦磷酸盐,使局部无机磷酸盐浓度升高,有利于骨化作用。因此,血清中碱性磷酸酶活性增高可作为骨化作用或成骨细胞活动的指标^[12]。从表2中可见,两组的碱性磷酸酶在12周的运动康复后均有增加,且未服药组达到显著水平($P < 0.05$),这说明冠心病患者进行适宜的运动可使成骨细胞活性增强,后者对骨形成及缓解骨量丢失将有积极作用。这与Eliakim等^[13]的研究结果一致。

有研究表明成骨细胞上存在着与心肌细胞和平滑肌细胞相同的钙通道^[1-3],而且一些体外培养成骨细胞的实验和动物研究都证实成骨细胞上的电压敏感性钙通道可受钙通道阻滞药的阻滞,从而骨矿化作用减弱,抑制机械负荷引起的骨形成过程^[14-15]。从表3可知,运动康复前后服药组双股骨和L2—L4的BMD和Z值与未服药组相比无显著性差异($P > 0.05$),说明服用20周(8+12周)L型钙通道阻滞药对冠心病患者的骨密度没有负面影响。这一现象形成的可能机制是:①存在于骨组织成骨细胞上的钙通道虽然与心肌、血管平滑肌上的钙通道属同一类型,

但成骨细胞上的L型电压敏感性钙通道可能没有心肌、血管平滑肌上的钙通道敏感,钙通道阻滞药对其阻滞作用小,故对骨钙代谢不产生明显影响;②与钙通道阻滞药的剂量、类型和药物构型有关,即临床上治疗剂量的钙通道阻滞药不会阻滞成骨细胞上的L型电压敏感性钙通道,从而对骨密度无负面影响。

运动通过肌肉的活动对骨骼产生应力,而正常限度内的应力刺激是骨发育的必要条件。骨骼应力的增加会使骨骼产生负压电位,后者易结合阳性钙离子,促进骨形成^[16]。本研究中,两组的BMD和Z值在运动康复后尽管呈现出上升趋势,但未达到显著性水平。这一方面可能与从运动促进肠道对钙的吸收使血钙升高到骨钙化形成有一个时间过程有关;另一方面,患者康复活动的运动量相对不大,没能对骨骼产生足够的应力可能也起到了一定的作用。据此分析,随着康复进程的延续、患者机制能力的提高、增加运动量,上述阻碍骨量增长的因素将有望得以改善。

本研究的结果是基于12周运动心脏康复程序得出的,随康复程序的延续,更长时间的钙通道阻滞药服用对冠心病患者的骨密度是否会有影响,目前还不得而知。此外,本研究的受试者均来源于天津市,其血钙、血磷、碱性磷酸酶,特别是骨密度的测定结果可能与其他地区实验室得出的相应群体的数据不完全一致。因此,这些结果的应用可能也会具有一定的地域局限性。

参考文献

- [1] Meszaros JG, Karin NJ, Farach-Carson MC. Voltage-sensitive calcium channels in osteoblasts: mediators of plasma membrane signalling events[J]. Connect Tissue Res, 1996, 35(1-4): 107-111.
- [2] Hattori T, Maehashi H, Miyazawa T, et al. Calcium Entry through Voltage-Dependent L-Type Calcium Channels in Pre-osteoblastic MC3T3-E1 Cells[J]. Journal of the Matsumoto Dental College Society, 2001, 27(2/3): 88-92.
- [3] Zayzafoon M. Calcium/calmodulin signaling controls osteoblast growth and differentiation[J]. J Cell Biochem, 2006, 97(1):56-70.
- [4] 刘洵, Brodie DA, 周凤, 等. 肥胖对心梗后患者峰值有氧工作能力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(9): 814-817.
- [5] Whaley MH, Brubaker PH, Otto RM. ACSMs Guideline for

- exercise testing and prescription[M]. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000;106.
- [6] 中华医学会骨科学分会.骨质疏松骨折诊疗指南[J].中国骨肿瘤骨病杂志,2009,8(5):287—291.
- [7] 向青,李春岩,苏楠,等.Z-值在骨密度测量中的意义[J].中国骨质疏松杂志,2003,9(3):271—272.
- [8] Bouassida A, Zalleg D, Zaouali Ajina M, et al. Parathyroid hormone concentrations during and after two periods of high intensity exercise with and without an intervening recovery period[J]. European Journal of Applied Physiology, 2003, 88(4—5):339—344.
- [9] Makhloogh A, Ilali E, Mohseni R, et al. Effect of intradialytic aerobic exercise on serum electrolytes levels in hemodialysis patients[J]. Iranian Journal of Kidney Diseases, 2012, 6(2): 119—123.
- [10] Salvesen H, Johansson AG, Foxdal P, et al. Intact serum parathyroid hormone levels increase during running exercise in well-trained men[J]. Calcified Tissue International, 1994, 54(4):256—261.
- [11] 查锡良,周春燕.生物化学[M].第7版.北京:人民卫生出版社, 2008.446—449.
- [12] 林琴,包振英,李晓新.不同方法检测成骨细胞中碱性磷酸酶的比较[J].中国骨质疏松杂志,2003,9(3):211—212.
- [13] Eliakim A, Raisz LG, Brasel JA, et al. Evidence for increased bone formation following a brief endurance-type training intervention in adolescent males[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1997, 12(10):1708—1713.
- [14] Spolidorio LC, Spolidorio DM, Nassar PO, et al. Influence of age on combined effects of cyclosporin and nifedipine on rat alveolar bone[J]. Journal of Periodontal Research, 2004, 75(2): 268—272.
- [15] Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, et al. Short-term immunosuppressive therapy does not affect the density of the pre-existing bone around titanium implants placed in rabbits[J]. Pesqui Odontol Bras, 2003, 17(4):362—366.
- [16] 邓艳华.自然三联疗法防治老年骨质疏松症的研究[J].护理学杂志,2009,24(9):88—89.

(上接第1005页)

参考文献

- [1] Wei XJ, Tong KY, Hu XL. The responsiveness and correlation between Fugl-Meyer Assessment, Motor Status Scale, and the Action Research Arm Test in chronic stroke with upper-extremity rehabilitation robotic training[J]. Int J Rehabil Res, 2011, 34(4):349—356.
- [2] Sivan M, O'Connor RJ, Makower S, et al. Systematic review of outcome measures used in the evaluation of robot-assisted upper limb exercise in stroke[J]. J Rehabil Med, 2011, 43(3): 181—189.
- [3] Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL. Health status measures: strategies and analytic methods for assessing change scores[J]. Phys Ther, 1996, 76(10):1109—1123.
- [4] Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance[J]. Scand J Rehabil Med, 1975, 7(1):13—31.
- [5] 刘凤珍,吕秀东.Fugl-Meyer评价法在脑卒中偏瘫患者中的应用[J].中国康复,1994,9(3):113—115.
- [6] Aisen ML, Sevilla D, Gibson G, et al. 3,4-diaminopyridine as a treatment for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Journal of the Neurological Sciences, 1995, 129(1):21—24.
- [7] 毕胜,纪树荣,顾越,等.运动功能状态量表效度研究[J].中国康复理论与实践,2007,13(2):114—116.
- [8] Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research[J]. Int J Rehabil Res, 1981, 4(4):483—492.
- [9] 瓮长水,王军,王刚,等.上肢运动研究量表在脑卒中患者中的信度[J].中国康复理论与实践,2007,13(9):868—869.
- [10] Sloan RL, Sinclair E, Thompson J, et al. Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients[J]. Int J Rehabil Res, 1992, 15(2):158—161.
- [11] Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, et al. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation[J]. Adv Clin Rehabil, 1987, (1):6—18.
- [12] Hu XL, Tong KY, Song R, et al. A comparison between electromyography-driven robot and passive motion device on wrist rehabilitation for chronic stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(8):837—846.
- [13] van der Lee JH, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. The responsiveness of the Action Research Arm test and the Fugl-Meyer Assessment scale in chronic stroke patients[J]. J Rehabil Med, 2001, 33(3):110—113.