

长期吸入糖皮质激素对哮喘患者某些骨代谢指标的影响

王彤 殷凯生 包丽华 张静馨

【摘要】 目的 了解南京地区哮喘患者长期吸入类固醇糖皮质激素(GCS)是否有引起骨质丢失的可能。方法 采用双能X线骨密度仪(DEXA)和放射法等分别测定20例每日坚持吸入GCS大于等于五个月的哮喘患者的骨密度(BMD)、血骨钙素(BGP)等指标,并同期配对20例未使用GCS的哮喘患者进行对比分析。结果 显示两组病人BMD和BGP等各指标之间比较差异无显著性, $P > 0.05$ 。结论 提示在一定程度内长期吸入GCS控制哮喘,对骨代谢一般不会产生明显影响。

【关键词】 吸入性糖皮质激素; 哮喘; 骨密度骨代谢

Effects of long-term inhaled steroid therapy for asthma on bone density and calcium metabolism WANG Tong, Yin Kaisheng, Bao Lihua, Zhang Jingxing. Department Respiratory Diseases of the First Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 **Objective** To investigate whether prolonged treatment with inhaled steroids has a detrimental effect on bone mass and metabolism. **Methods** We measured bone density and osteocalcin in 20 asthmatic subjects after treatment with an inhaled steroid for more than 5 months, and compared them with a control group of 20 asthmatic subjects using no steroids. **Results** There are no significant differences between the two groups in bone density and other markers of bone metabolism ($P > 0.05$). **Conclusion** Long-term inhaled steroids, in the range of doses used, has no adverse effects on bone density and other makers of bone metabolism in asthmatic patients.

【Key words】 Inhaled steroids; Asthma; Bone density; Calcium metabolism

随着支气管哮喘研究的进展及炎症学说的确定,类固醇糖皮质激素(GCS)已被作为治疗哮喘的第一线药物,吸入糖皮质激素因其疗效好,副作用少而得到广泛推广使用。但长期吸入GCS是否会产生全身副作用,尤其是对骨代谢产生影响各方面的研究报道意见不一。本文对20例长期吸入GCS的哮喘患者进行了骨密度及骨钙素等指标测定,并配对20例未使用GCS的哮喘患者进行对比分析。

对象和方法

40例支气管哮喘患者均为南京及周边地区的病人,定期在我院门诊诊治和随访,诊断标准符合1992年广州全国哮喘会议修订的哮喘诊断标准,且无代谢系统、肾脏及骨病病史,未使用影响骨代谢的药物。每年短暂全身使用GCS少于二次,且近6个月内未全身使用GCS。20例吸入GCS组每日坚持吸入GCS大于等于5个月,对照组20例无长期吸入和/或口服GCS史。两组中每组各有6名男性,14

名女性,年龄从18~63岁,吸入GCS组平均年龄 38.35 ± 15.16 岁,已绝经妇女3人,对照组按年龄、性别与吸入组配对,平均年龄 37.85 ± 12.00 岁,有绝经妇女2人。吸入组患者平均哮喘病史为 12.68 ± 9.94 年,对照组为 13.50 ± 10.75 年。两组比较无差异。

患者每日激素吸入的剂量和用药持续时间以回顾方式从病历中获得和根据门诊随访所获得的信息中得到。根据资料计算出GCS使用的累积剂量。间断和不规则吸入GCS患者不纳入此研究。鉴于吸入GCS组患者仅限于使用丙酸培氟米松(BDP)和丁地去炎松(BUD)两种药物,在计算吸入GCS每日平均剂量和累积量时,两药剂量被看作是对等的。吸入组患者的日均吸入GCS量为 $454.64 \pm 255.44 \mu\text{g}$,平均用药持续时间为 15.80 ± 27.11 月。平均每人吸入GCS累积量为 $290700.00 \pm 669890.42 \mu\text{g}$ 。两组病人同时合用有其他平喘药物,主要是酮替芬、茶碱类及 β_2 -受体兴奋剂等。

主要相关检查有①骨密度(BMD)测定,采用双能X线骨密度仪(DEXA)(美国LUNAR公司生产的

Expert-XL型)。分别测定两组病人的脊椎骨(L2-L4)、股骨颈、股骨粗隆、股骨三角及股骨总量的骨密度值(g/cm^2),另外,将所测值与同性别年轻成年人和其同年龄人正常数据相比较,可以确定骨密度在这些部位的相对值,用相应年龄、性别组的正常对照值的百分比表示。②两组病人在测定BMD同日或次日上午空腹抽血,查血碱性磷酸酶(AKP)、血清钙(Ca)、磷(P)、镁(Mg)及尿素氮和肌酐等,用自动生化分析仪测定。③血骨钙素(BGP)测定(放免法),试剂盒由北京中国原子能科学研究院提供。

统计学处理:两组病人各指标采用配对 t 检验。在吸入GCS组中,每人日均用药量和累积量同其

BMD绝对值和相对百分比及骨钙素的关系进行相关分析,以期了解是否存在明显的相关性。

结 果

两组患者脊椎骨、股骨颈、股骨粗隆、股骨三角和股骨总量的平均绝对骨密度及相对骨密度见表1。吸入组中以上5处相对骨密度分别有8、4、9、5、2例 $<85\%$,对照组有3、3、8、4、1例 $<85\%$ 。吸入组与对照组以上5处绝对骨密度配对 t 检验, $P>0.05$,相对骨密度百分比数值变换后的配对 t 检验, $P>0.05$,两组间差异无显著性。

表1 两组患者平均绝对骨密度及相对骨密度

BMD/组别	脊椎骨 $g/cm^2(L_2-L_4)(\%)*$	股骨颈 $g/cm^2(\%)*$	股骨三角 $g/cm^2(\%)*$	股骨粗隆 $g/cm^2(\%)*$	股骨总量 $g/cm^2(\%)*$
吸入组 ($n=20$)	1.046 ± 0.131 (90.10%)	0.865 ± 0.142 (98.75%)	0.737 ± 0.186 (87.50%)	0.699 ± 0.109 (92.35%)	0.916 ± 0.133 (99.30%)
对照组 ($n=20$)	1.102 ± 0.108 (94.20%)	0.914 ± 0.150 (101.90%)	0.789 ± 0.168 (92.60%)	0.762 ± 0.154 (99.15%)	0.961 ± 0.162 (102.50%)

注:*年龄、性别相应正常值百分比

吸入组患者5处绝对骨密度和相对骨密度与其相应日均吸入GCS量之间未呈现明显的相关性, $r = -0.319 \sim -0.102$, P 值均 >0.05 ,但与其GCS累积量之间似有某些负相关,股骨颈和股骨三角的骨密度与累积量之间的 $r = -0.519$ 和 -0.525 , $P = 0.019$ 和 0.017 。

两组人的血钙、磷、镁和血碱性磷酸酶值及血尿素氮和肌酐均在正常范围,比较差异无显著性。

血骨钙素值吸入组为 $3.81 \pm 2.44ng/ml$,对照组 $2.61 \pm 1.20ng/ml$,两组中均有4例略下降,吸入组一例升高,比较差异无显著性($P = 0.106$)。

讨 论

长期全身应用GCS可引起骨质疏松早已被证实,而吸入GCS被认为具有局部抗炎作用和最小的全身副作用,在临床广泛用于哮喘的治疗。近来越来越多的研究关注于长期吸入GCS治疗哮喘是否会对骨代谢产生影响。有些研究从生化指标上表明吸入GCS可引起血清骨钙素降低和尿羟脯氨酸增加,提示吸入GCS可抑制骨形成和增加骨吸收^[1]。也有通过测定BMD提示每日高剂量吸入GCS与某些部位(如股骨三角等)的BMD减少有相关性^[2]。

但也有研究提示对骨代谢并没有明显的副作用^[3]。

双能X线吸收术(DEXA)因其具有准确度高,扫描速度快和辐射剂量低等优点,目前已成为骨量测定的主要技术。骨钙素(BGP)又称 γ -羧基谷氨酰胺蛋白,是由成骨细胞合成分泌的一种非胶原蛋白,它的主要生理功能是维持骨的正常矿化速度,因此是反映骨转化和骨形成的特异指标。血碱性磷酸酶、钙、磷及尿羟脯氨酸等虽然亦是与骨代谢有关的生化检查,但敏感性及特异性相对较低^[3]。

我们的研究采用了DEXA及血BGP等一些较敏感及特异性较高的指标,结果没有明显的证据显示长期吸入GCS会引起骨质丢失,从吸入GCS组患者的脊椎骨和股骨各部位的骨密度(BMD)与对照组的BMD的比较中和及两组血骨钙素等的比较中可有所体现($P>0.05$)。而且,吸入组吸入GCS日均用量与脊椎骨、股骨各部位的BMD绝对值、相对值之间也未显示明显相关性。吸入组GCS的累积量虽然与其股骨颈和股骨三角BMD似有相关性,但两组间该两处BMD比较无差异,因此不能说明问题。不过有一点要说明的是虽然两组BMD及BGP等指标之间差异无显著性,但吸入GCS组的脊椎骨BMD
(下转第227页)

的作用优于雌激素。

值得注意的是,磁场作用部位为腰椎,但股骨生物力学的改善程度大于腰椎。椎骨含有较多松质骨,而股骨干以皮质骨为主,可能与两者的结构力学和材料力学特性不同有关,推测 PEMFs 对皮质骨的影响较大,其机制有待于进一步研究证实。

综上所述,PEMFs 能够延缓去势大鼠 OP 的发生,其作用表现在(1)椎体 BMD 测定结果表明 EM 与雌激素相仿,对去卵巢后松质骨的丢失有一定的预防作用,但不能使其达正常水平。(2)PEMFs 改善了去卵巢大鼠股骨和椎骨的生物力学性能,该作用优于雌激素。(3)形态学观察,EM 组骨小梁分布与宽度明显优于 O 组,也超过 N、E 组。与雌激素不同的是,它主要通过提高骨质量来预防 OP,且对动物子宫无刺激效应,如果将其应用于人,则生物力学的提高可能会降低骨折的危险度,因而是颇具潜力的预防骨质疏松的方法。

尚不清楚电磁信号是如何引起骨中细胞行为改变从而发挥成骨效应的,可能的解释是(1)影响生物分子的合成:Binderman^[5]发现成骨细胞(OB)暴露于 3Hz 电磁场中,其 DNA 和 cAMP 的合成同步升高;(2)影响激素和局部生长因子:PEMFs 可以增加 OB 表面胰岛样生长因子 II 受体而促进 OB 增殖^[6];(3)增加钙内流,调节胞内钙离子浓度,借钙离子的第二信使作用而改变细胞行为^[9];(4)直接促进 OB 增殖与分化^[10]。本实验结果初步证实 PEMFs 能预防去势大鼠 OP,但其机制有待进一步研究,其潜在的副

作用还需要观察。

参 考 文 献

- 1 Yasuda I. Fundamental aspects of fracture treatment. J Kyoto Med Soc. 1953,4:395.
- 2 Bassett CAL. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields. CRC Crit Rev Biomed Eng, 1989, 17: 451.
- 3 Peng Z, Tuakkenen J, Zhang H, et al. The mechanical strength of bone in different rat models of experimental osteoporosis. Bone. 1994, 15: 523.
- 4 Binderman I, Somjen D, Shimehoni Z, et al. Stimulation of skeleton-derived cell culture by different electric field intensities is cell specific. Biochim Biophys Acta, 1985, 844: 273.
- 5 Bilotta TW, Zato A, Gaudi S, et al. Electromagnetic fields in the treatment of postmenopausal osteoporosis: an experimental study conducted by densitometric, dry ash weight and metabolic analysis of bone tissue. Chir Organi Mov, 1994, 79: 309.
- 6 Sjøgaard CH, Mosekilde L, Schwartz W, et al. Effects of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass. Bone. 1995, 16: 163.
- 7 刘忠厚,主编.骨质疏松学.第二版.北京:科学出版社,1998: 119.
- 8 Fitzsimmons RJ, Ryaby JT, Magee FP, et al. IGF- II receptor number is increased in TE-85 osteosarcoma cells by combined magnetic fields. J Bone Miner Res, 1995, 10: 812.
- 9 Fitzsimmons RJ, Ryaby JT, Magee FP, et al. Combined magnetic fields increased net calcium flux in bone cells. Calcif Tissue Int, 1994, 55: 376.
- 10 Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, et al. Electric currents, bone remodeling and orthodontic tooth movement. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. Am J Orthop, 1980, 77: 14.