

阿仑膦酸钠治疗 COPD 患者骨质疏松症的疗效及对肺功能的影响

张敏 阎德文 张清玲 沈观乐 陈桂莲 袁本通

【摘要】 目的 评价阿仑膦酸钠治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者骨质疏松症的近期临床疗效及对肺功能的影响。方法 COPD患者38例,经骨密度检查,并根据WHO诊断标准确诊为骨质疏松症,连续服用阿仑膦酸钠和碳酸钙,于治疗6个月后复测患者骨密度、肺功能以及血清钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)和晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr);在服药期间每月在门诊随诊1次,观察患者临床症状、血常规及肝肾功能等生化指标。结果 治疗6个月后患骨痛症状改善,FEV₁及FEV₁%有显著提高,腰椎正、侧位、左股骨颈、左股骨近端及Ward's三角的骨密度均有不同程度增高。治疗前FEV₁、治疗后FEV₁变化值 Δ FEV₁与腰椎正、侧位骨密度变化值 Δ APL₁₋₄及 Δ LatL₂₋₄间呈正相关。治疗后血清钙、BGP水平升高;血清磷、ALP水平及晨尿Dpd/Cr值均下降。无严重的副作用及过敏反应。结论 阿仑膦酸钠是治疗COPD合并骨质疏松症的安全有效的药物,可提高患者骨密度,也有利于肺通气功能的改善,特别适合于病情较重或有骨折的患者。

【关键词】 阿仑膦酸钠;慢性阻塞性肺疾病(COPD);骨密度;肺功能

The effect for COPD patients with osteoporosis and on lung function using alendronate ZHANG Min*, YAN Dewen, ZHANG Qingling, et al.* Department of respiratory medicine, Shenzhen second peoples' hospital, Shenzhen 518035, China

【Abstract】 **Objective** Evaluation of the effect for COPD patients with osteoporosis and on lung function using alendronate. **Methods** 38 COPD patients entered this study. Their bone mineral densities(BMD) were measured and osteoporosis was diagnosed according to the standard criteria of WHO. The patients took alendronate and calcium carbonate consecutively. The BMD, serum calcium and phosphorus, alkaline phosphatase, serum osteocalcin and the excretion rate of deoxypyridinaline (Dpd/Cr) in the morning urine were detected again after 6 months treatment. During the period of treatment, the patients were asked to come to the out-patient clinic once a month for observation of clinical syndrome, blood routine, liver and renal function. **Results** After 6 months treatment, bone pain of the patients improved. FEV₁ and FEV₁% increased significantly. The BMD of the frontal and lateral loin vertebrae, the neck and close end of the left femur and the Wards' triangle increased to varying degrees. The changed values Δ FEV₁ of pretreatment and posttreatment were correlative positively to the changed values of the BMD of loin vertebrae(Δ APL₁₋₄ and Δ LatL₂₋₄). The serum calcium and BGP level increased and the serum phosphorus, serum ALP and Dpd/Cr in the morning urine decreased after treatment. There were no severe side effect and allergy. **Conclusion** Alendronate is a safety and effective drug for COPD complicated by osteoporosis. At the time of increasing the patients BMD, the ventilation function of the lung can be increased. It is suitable specially for severe patients and patients with bone fracture.

【Key words】 alendronate; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bone mineral density; lung function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流阻塞为特

征的慢性支气管炎或(和)肺气肿,对于严重的COPD患者,骨质疏松甚至骨折是一种常见的并发症,文献报道有多达35%~72%的COPD患者有骨软化症,而36%~60%的COPD患者合并有骨质疏松症^[1-3]。

作者单位:518035 广东,深圳市第二人民医院呼吸内科(张敏、张清玲、沈观乐、陈桂莲、袁本通),内分泌科(阎德文)

张敏 E-mail:hi-zn@163.com

引起 COPD 患者出现骨质疏松的原因是多方面的,包括:吸烟、维生素 D 缺乏、呼吸肌疲劳、低氧血症、肺通气功能下降、性腺功能减退、运动减少以及使用激素等。阿仑膦酸钠(alendronatesodium, ALN)是二膦酸盐类药物,具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用,可用于治疗骨质疏松症。为了探讨 ALN 对 COPD 患者骨质疏松的疗效,我们对 38 例合并骨质疏松的 COPD 患者使用 ALN 治疗,现报道如下。

材料和方法

一般资料:2001 年 1 月 ~ 2003 年 3 月期间在我院住院或门诊长期随诊的 COPD 患者 38 例,经骨密度检查,并根据 WHO 诊断标准确诊为骨质疏松症^[4]。38 例患者中有 7 例合并有骨折:4 例为胸椎的压缩性骨折(其中 2 例为 2 个胸椎同时骨折),2 例为腰椎的压缩性骨折,1 例股骨颈骨折。有 25 例患者有间断使用糖皮质激素的情况,包括口服强的松龙及吸入布地奈德或二丙酸倍氯米松。COPD 的诊断符合慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治指南^[5]。患者的平均年龄为(58.9 ± 12.1)岁,男性 30 例,女性 8 例,体重指数为(21.6 ± 4.2)kg/m²。肺功能测定均为阻塞性通气功能障碍,其中 FEV₁(第 1 秒钟用力呼气容积)为(1.27 ± 0.41)升、FEV₁占预计值的百分比为(48.1 ± 17.5)%、FEV₁/FVC(用力呼气容积) < 70%(58.6 ± 9.8)。有 1 例患者在 ALN 治疗第 3 个月时,因支气管炎急性发作合并呼吸衰竭回老家治疗而退出。

所有患者在确诊骨质疏松后即开始连续服用阿仑膦酸钠(由石家庄制药厂提供,商品名固邦,10 mg/d,早餐前顿服)和碳酸钙(钙尔奇 D 600 mg/d 晚餐前顿服),治疗开始前及 6 个月后测定患者骨密度、肺功能以及血清钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)和晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr);在服药期间每月在门诊随诊 1 次,除针对 COPD 的长期管理外,观察患者临床症状、血常规及肝肾功能等生化指标。

骨密度检测采用 DEXA(Hologic2000 型),CV < 0.45%,检测部位包括腰椎(L₂₋₄)正、侧位(APL₂₋₄,

LatL₂₋₄)和左股骨近端(Total)、左股骨颈(Neck)及 Ward's 三角。扫描方式为扇形扫描骨密度。生化指标采用 Beckman 生化分析仪(CX7△),尿脱氧吡啶啉浓度测定采用竞争性酶免疫分析法(EIA),药盒由美国 METAR 公司生产,血清骨钙素采用放射免疫法,药盒购自天津协和医药科技公司。

所有患者于治疗前及治疗 6 个月后行常规的肺功能检测,项目包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值的百分比(FEV₁%)、1 秒率(FEV₁/FVC%)等反映气道阻塞的指标。肺功能仪为美国 Spirometrics M.E. 公司生产的 Spiro Lab II 型肺功能测定仪。

数据采用 SPSS90 统计软件分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验;肺功能指标与 BMD 之间、两者的变化值之间分别进行直线相关分析。

结 果

1、治疗前后临床症状及肺功能的改变

治疗前 38 例患者中有 21 例有胸痛或腰痛的症状,占 55.2%,服药满 3 个月后有 4 例合并骨折的患者仍有骨痛,其余患者疼痛症状消失。6 个月后除原股骨颈骨折患者及新增骨折患者外,其余所有患者均无疼痛症状。

7 例骨折患者没有新的骨折发生,其余 COPD 患者中有 1 例因跌倒而发生右股骨颈骨折。

治疗 6 个月后复查肺功能结果,FEV₁及 FEV₁% 有显著提高,FEV₁/FVC 也有升高但与治疗前相比差异无显著性,见表 1。

表 1 患者治疗前后肺功能的改变($\bar{x} \pm s$)

时间	例数(人)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC(%)
治疗前	38	1.27 ± 0.41	48.1 ± 17.5	58.6 ± 11.6
治疗后	37	1.59 ± 0.46	56.2 ± 15.3	63.9 ± 13.0
P 值		< 0.01	< 0.05	> 0.05

2、药物治疗后骨密度的变化

在服用 ALN 6 个月后,患者腰椎正、侧位、左股骨颈、左股骨近端及 Ward's 三角的骨密度均有不同程度的增高,见表 2。

表 2 患者治疗前后腰椎及股骨颈骨密度的变化($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

时间	例数(人)	APL ₁₋₄	LatL ₂₋₄	Neck	Total	Ward's 三角
治疗前	38	0.675 ± 0.093	0.532 ± 0.115	0.557 ± 0.086	0.604 ± 0.110	0.311 ± 0.114
治疗后	37	0.703 ± 0.105	0.583 ± 0.081	0.591 ± 0.103	0.686 ± 0.087	0.356 ± 0.098
P 值		< 0.05	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3、相关分析

治疗前 COPD 患者的肺功能与骨密度的相关分析显示, FEV₁ 与 APL₁₋₄ 及 LatL₂₋₄ 间呈弱正相关, r 值分别为 0.462 和 0.481 ($P < 0.05$), FEV₁ 与左股骨颈、左股骨近端及 Ward's 三角的骨密度间无相关性;除 FEV₁ 外, FEV₁%、FEV₁/FVC 与骨密度间没有明显的相关。

治疗 6 个月后, FEV₁ 的变化值 Δ FEV₁ 与腰椎正、侧位骨密度的变化值 Δ APL₁₋₄ 及 Δ LatL₂₋₄ 间呈弱

至中度正相关, r 值分别为 0.439 及 0.501 ($P < 0.05$)。FEV₁%、FEV₁/FVC 与各部位骨密度间无显著的相关性。

4、血清 ALP、血钙、血磷水平、BGP 及晨尿 Dpd/Cr 值的变化

阿仑膦酸钠治疗 6 个月后, 血钙、BGP 水平升高;血磷、血 ALP 水平及晨尿 Dpd/Cr 值均下降, 差异有显著性, 如表 3。

表 3 患者治疗前后血清 ALP、钙、磷水平和尿 Dpd/Cr 值的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	例数(人)	Dpd/Cr(nmol/mmol)	BGP(ng/ml)	Ca ²⁺ +(mmol/L)	PO ₃ -(mmol/L)	ALP(U/L)
治疗前	38	6.12 ± 1.66	2.78 ± 1.03	2.08 ± 0.11	1.17 ± 0.07	101 ± 25.6
治疗后	37	5.41 ± 1.87	4.01 ± 1.35	2.17 ± 0.09	1.06 ± 0.09	84 ± 30.5
P 值		< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.05

5、药物副作用

本组病例共有 5 例出现上腹不适、恶心等消化道症状, 1 例头晕, 多发生在服药后第 1 个月内, 且症状轻微, 一般 3~5 d, 不须停药而自行缓解。未发现药物过敏反应。在服药期间, 血、尿常规正常, 有 1 例患者于服药 1 个月后谷丙转氨酶升高至 72U/L, 继续服药, 于服药 2 个月时回复正常, 肾功能未发现异常改变。

讨 论

COPD 患者存在骨密度下降, 尤其在使用激素的患者更加普遍。有人建议所有 COPD 患者都应做骨密度测定, 因为无论是否使用激素, COPD 患者总骨质疏松发生率与绝经后妇女发生骨质疏松的机会是相近的^[1,2]。骨质疏松的严重后果是骨折, 有报道女性 COPD 患者发生椎骨骨折的可能性为 49%, 而经常使用激素者则有 63% 会发生椎骨的骨折^[6], 其中胸椎比腰椎更多发生骨折, 长期使用激素者常发生两处以上的骨折。本组 38 例患者 FEV₁% 为 48.1%, 均为中度或重度 COPD 患者, 虽然 78.9% 为男性患者, 而且没有长期使用激素, 但是骨折发生率仍高达 21%, 其中治疗期间新增骨折患者 1 例, 这可能与本组患者年龄较高有关。

COPD 是一种具有气流受限的气道疾病, 包括慢性支气管炎和肺气肿等, 是临床上十分常见的疾病。严重 COPD 患者常合并有呼吸肌疲劳, 当合并骨折或骨质疏松时, 其胸廓及膈肌的活动更加受限, 其结果是影响肺的通气功能。虽然 COPD 患者出现

骨质疏松是多种因素共同作用的结果, 但本组病例在治疗前腰椎正、侧位骨密度与 FEV₁ 呈弱正相关, 即第 1 秒用力呼气容积越低, 其腰椎 BMD 越低, 提示骨质疏松与 COPD 患者肺功能之间有一定相关性。一般认为 FEV₁% 是反映阻塞性通气功能障碍严重程度的最敏感指标, 临床上也常用 FEV₁% 来确定 COPD 患者的严重程度, 但本组资料显示腰椎骨密度与 FEV₁ 的实测值有相关性, 而与 FEV₁% 之间没有明显的相关。

COPD 合并骨质疏松的治疗, 常常被忽视。关于绝经后妇女骨质疏松治疗的报道很多, 而关于 COPD 患者骨质疏松治疗的报道却较少见到。我们认为 COPD 患者合并骨质疏松的治疗必须引起足够的重视, 因为骨质疏松除影响肺功能外, 由此引起的骨折更是 COPD 患者所面临的严重问题。物理治疗等非药物治疗对 COPD 患者提高肺功能, 改善骨质疏松有一定的益处, 但药物治疗显然在改善症状、减少骨折发生方面更加有效。

阿仑膦酸钠是二膦酸盐类药物, 动物实验表明 ALN 具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用, 国外研究证实 ALN 特别适于治疗高转换型骨质疏松症^[7]。本组研究结果显示持续口服 6 个月 ALN 后, COPD 患者腰椎正、侧位、左股骨颈、左股骨近端及 Ward's 三角的骨密度均有不同程度的增高, 且差异有显著性或极显著性。腰椎的骨量增长率最高, 达 2.2%~4.1%。所有患者经过治疗胸背腰腿的疼痛均得到缓解, 有 1 例患者治疗前因股骨颈骨折行内固定手术治疗疼痛症状持续存在; 另有 1 例患者在治疗

第4个月时因跌倒而发生股骨颈骨折需住院治疗,但ALN并未中断,在治疗6个月后各部位的骨密度都有明显的增高。有1例患者因呼吸系统疾病加重回老家治疗而退出研究。

经口服ALN治疗后,骨密度增高,肺功能也得到改善,其中治疗后 FEV_1 及 $FEV_1\%$ 与治疗前相比有显著性,而 FEV_1/FVC 有升高但差异没有显著性,可能与 FEV_1 提高的同时FVC也得到相应的提高有关。相关分析结果显示, FEV_1 变化值与腰椎MBD变化值之间呈正相关,提示用ALN治疗在骨量增高的同时肺功能也得到改善。因此,COPD患者骨质疏松的药物治疗是非常必要和有效的。

Dpd/Cr是尿中游离脱氧吡啶啉与尿肌酐的比值,是一种反映骨吸收的理想指标^[8],其变化反映了骨转换过程中的骨吸收程度。本组病例治疗后血清ALP水平和晨尿Dpd/Cr值均明显降低,同时血清骨钙素值却有所升高,提示ALN治疗COPD骨质疏松的机理是抑制破骨细胞活性以抑制骨吸收,降低骨转换率。

服药期间主要副作用为上消化道症状,均发生在服药的早期,无需停药可自行缓解,1例有一过性的转氨酶升高,副作用的总发生率为18.4%,没有发现严重的毒副作用,因此ALN短期服用是安全的。此外,ALN服用方便,每天仅1次,容易为病人所接受。

总之,我们认为,骨质疏松是威胁COPD患者的严重并发症,需要引起临床医生的高度重视。阿仑膦酸钠是治疗COPD合并骨质疏松症的安全有效的药物,可明显提高骨密度,同时发现对肺通气功能的改善有益,特别适用于病情较重或有骨折的患者,但其长期疗效和安全性有待进一步观察。

参 考 文 献

- 1 Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med*, 1996, 101:262-269.
- 2 Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest*, 1999, 116:1616-1624.
- 3 Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2000, 94: 1079-1084.
- 4 WHO Study Group: WHO Technical Report Series, 843. Geneva: World Health Organization, 1994, 5.
- 5 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. *中华结合和呼吸杂志*, 2002, 25: 453-460.
- 6 McEvoy C, Ensrud K, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157:704-709.
- 7 钢锐,董天华.阿仑膦酸钠与雌激素对实验性骨质疏松作用的比较. *中华老年医学杂志*, 1998, 17:76.
- 8 刘冰等.尿脱氧吡啶啉排泄率在绝经后骨质疏松症中的临床监测意义. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8:34-36. (收稿日期:2003-10-15)

(上接第379页)

- 165(5):2671-2676.
- 18 Yamaoto A, Miyazaki T, Kadono Y, et al. Possible involvement of I κ B kinase 2 and MEKK7 in osteoclastogenesis induced by receptor of nuclear factor κ B ligand. *J Bone Miner Res*, 2002, 17:612-620.
 - 19 Srivastava S, Torablo G, Weitzman MN, et al. Estrogen decrease osteoclast formation by down-regulation receptor of NF- κ B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem*, 2001, 276:8836-8840.
 - 20 Mizukami J, Takaesu G, Akatsuka H, et al. Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) activates TAK1 mitogen-activated protein kinase kinase through a signaling complex containing RANK, TAB2, and TRAF6. *Mol Cell Biol*, 2002, 22:992-1000.
 - 21 David JP, Sabapath K, Hoffmann O, et al. JNK1 modulates osteoclastogenesis through both c-Jun phosphorylation-dependent and-independent mechanisms. *J Cell Science*, 2002, 115:4317-4325.
 - 22 Karsdal MA, Hjørth, Henriksen K, et al. Transforming growth factor- β control human osteoclastogenesis through the P38MAPK and regulation of RANK expression. *J Biol Chem*, 2003, 278(45):44975-44987.
 - 23 Chikazu D, Hakeda Y, Ogata N, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-2 directly stimulates mature osteoclast function through activation of FGFR1 and P42/44MAP kinase. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 31444-31450.
 - 24 Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology*, 2001, 142(9):3800-3808.
- (收稿日期:2003-10-29)

本杂志社新地址:

北京市朝阳区望京西园311楼101室 邮编:100102(北京9910信箱)电话:64705247