

· 临床研究 ·

唑来膦酸治疗 COPD 患者骨质疏松症的疗效及对肺功能影响的分析

袁红 李俊 翁育清 欧阳剑锋*

珠海市人民医院呼吸科, 广东 珠海 519000

中图分类号: R687.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0358-04

摘要: **目的** 研究 COPD 患者骨质疏松症经唑来膦酸治疗的疗效及对肺功能影响。**方法** COPD 合并骨质疏松患者 52 例, 给予唑来膦酸及基础药物治疗, 疗程 1 年, 测量治疗前后腰椎、髋部骨密度(BMD)、肺功能及血清中血钙、血磷、骨特异性碱性磷酸酶(BALP), 血清骨钙素(BGP)和晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr)、VAS 及活动能力评分。**结果** 治疗 1 年后疼痛症状改善, FEV1、FEV1%有显著提高, 腰椎、股骨颈 BMD 升高, 差异有统计学意义。治疗前 FEV1、治疗后 FEV1 变化值 Δ FEV1 与腰椎骨密度变化值正相关。治疗后 BGP 值升高, ALP、Dpd/Cr 值均下降, 而血磷、血钙均无变化。**结论** 唑来膦酸可以增加骨密度, 改善骨代谢, 同时改善通气功能, 可以应用在 COPD 骨质疏松症的治疗。

关键词: 唑来膦酸; 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 骨质疏松; 肺功能

The efficacy of zoledronic acid on osteoporosis and pulmonary function in COPD patients

YUAN Hong, LI Jun, WENG Yuqing, OUYANG Jianfeng*

Department of Respiratory Medicine, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 519000, Guangzhou, China

* Corresponding author; OUYANG Jianfeng, Email: 10156667@qq.com

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of zoledronic acid on osteoporosis in COPD patients and its influence in the pulmonary function. **Methods** Fifty-two COPD patients with osteoporosis were treated with zoledronic acid for 1 year. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and the hip, pulmonary function, serum levels of Ca, P, BGP, BALP, Dpd/Cr, and VAS score were determined before and after the treatment. **Results** After 1-year treatment, the pain symptom relieved, FEV1 and FEV1 % increased significantly, and BMD of lumbar vertebrae and femoral neck increased. Δ FEV1, the change value of FEV1 and FEV1 before and after the treatment, was positively correlated with BMD of the lumbar vertebrae. BGP increased significantly, ALP and Dpd/Cr decreased significantly after the treatment, and the serum levels of Ca and P had no change. **Conclusion** Zoledronic acid improves bone metabolism and BMD, and improves pulmonary function. It can be used in the treatment of osteoporosis in COPD patients.

Key words: zoledronic acid; osteoporosis; COPD; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以呼吸功能障碍、气流不完全可逆受限,呈进行性发展的老年疾患,而骨质疏松症已被广泛认为是 COPD 的主要并发症,有研究显示 COPD 患者有 20%~58% 并发骨质疏松^[1],特别是中、重度 COPD 患者^[2]。目前关于绝经后骨质疏松的研究报道很多,却忽视了 COPD 合并骨质疏松的抗骨质疏松治疗。唑来膦酸可激活成骨细胞增加骨量,抑制破骨吸收溶解,从而

来改善骨质疏松。为了探讨唑来膦酸对合并 COPD 的骨质疏松症患者的疗效,我们对 52 例合并骨质疏松症的 COPD 患者使用唑来膦酸治疗,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 资料

选择我院呼吸科及骨科 2016 年 4 月至 2018 年 1 月期间收治的 52 例患者为研究对象。男,18 例,女,34 例;年龄 53~85 岁,平均(61.4 $\pm$ 3.2)岁。患者均行肺功能检查符合 COPD 诊断,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

* 通信作者: 欧阳剑锋, Email: 10156667@qq.com

呼气容积)为 (1.21 ± 0.38) L、FEV1 占预计值的百分比为 $(47.37 \pm 14.8)\%$ 、FEV1/FVC(用力呼气容积) $<70\%$ (60.1 ± 6.4) 。患者同时行骨密度测定,并根据 WHO 诊断标准以 T 值 ≤ -2.5 确诊为骨质疏松。纳入标准:①符合慢性阻塞性肺疾病诊治标准^[3];②根据 WHO 诊断标准,影像学及骨密度检查确诊为骨质疏松症;③临床表现以自发性全身疼痛及轻微活动骨折病史;④无脊髓及神经根受损。排除标准:①需要机械通气的 COPD 患者;②病理性骨折患者;③严重的内分泌疾病、代谢性疾病者;④严重肝肾疾病者;⑤对唑来膦酸过敏者;⑥治疗期间未规律治疗,中途退出者。

1.2 治疗方法

病人常规予钙尔奇 D(600 mg/d),骨化三醇($0.25 \mu\text{g/d}$)药物治疗基础上,予以静脉唑来膦酸 5 mg (Novartis Pharma Stein AG,规格: $100 \text{ mL}/5 \text{ mg}$)滴注,治疗后让患者多饮水,监测输注过程的不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 视觉模拟评分法(visual analogue scale/score,VAS):患者治疗前及治疗后 1 年,采用 VAS 评估,根据结果予以临床治疗效果评价。

1.3.2 活动能力评分^[4]:活动能力评分 1 分;行动无明显困难;2 分:行走有困难(需帮助);3 分:需使用轮椅或只能坐立;4 分:被迫卧床。

1.3.3 骨密度:患者治疗前、治疗 12 个月后,采用法国 Medilink 公司生产的 XR-600 双能 X 线骨密度仪,测量部位包含腰椎正位(L_{2-4})和右股骨颈的骨密度(BMD)。

1.3.4 肺功能:治疗前、治疗后 12 个月,采用美国 Medgraphics 公司生产的 ULTIMA 肺功能测定仪,测定各项肺功能指标:肺活量(VC)、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%)。

1.3.5 骨代谢标志物:血磷(Ca)、血钙(P)、血清骨钙素(BGP)、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP)、晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr)。治疗期间的血、肝肾功改变及不良反应也同时记录。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。治疗前后的计量资料的比较应用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛评分、活动能力及骨密度

从表 1 可以看出,患者治疗 1 年后 VAS 分值显著低于治疗前,腰椎及股骨颈骨密度(BMD)高于治疗前,活动能力评分较治疗前降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者治疗前后 VAS 评分、BMD 变化、活动能力评分

Table 1 VAS score, BMD change, and mobility score before and after the treatment

项目	例数	VAS 分值	BMD(g/cm^2)		活动能力
			腰椎	股骨颈	
治疗前	52	7.36 ± 1.13	0.668 ± 0.045	0.586 ± 0.095	3.56 ± 0.53
治疗后	52	2.54 ± 0.89	0.713 ± 0.151	0.643 ± 0.147	1.76 ± 0.71
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 肺功能的评价

治疗 1 年后复查肺功能结果,FEV1 及 FEV1%有显著提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而

FEV1/FVC%也有升高,但与治疗前相比差异无显著性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后患者肺功能变化

Table 2 The change of pulmonary function before and after the treatment

项目	例数	VC/L	FEV1/L	FEV1/%	FEV1/FVC/%
治疗前	52	2.73 ± 0.21	1.21 ± 0.48	47.37 ± 14.8	60.01 ± 9.45
治疗后	52	3.04 ± 0.17	1.63 ± 0.31	61.24 ± 13.5	63.22 ± 10.81
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.3 相关性分析

随着肺活量 VC 的改善,我们发现 VAS 分值也

呈下降趋势,两者呈负相关($r = -0.725$, $P < 0.05$),活动能力评分与 VC($r = -0.725$, $P < 0.05$)则

呈负弱相关,但VAS评分与FEV1%无显著相关性($r=0.216, P>0.05$)。

治疗前COPD患者的肺功能与骨密度的相关分析显示,FEV1与腰椎间呈弱正相关, r 值为0.216($P<0.05$),FEV1%、FEV1/FVC与骨密度间没有明显的相关。治疗1年后,FEV1的变化值正相关于腰

椎骨密度的变化值, r 值为0.534($P<0.05$)。

2.4 血清ALP、血钙、血磷水平、BGP及晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr)的变化

治疗1年后,血钙、血磷未见明显差异,但BGP明显升高、BALP及Dpd/Cr水平值均下降,差异有显著性($P<0.05$)。

表3 治疗前后血清骨代谢物水平的变化

Table 3 Changes of in serum levels of bone metabolites before and after the treatment

项目	例数	BGP/(ng/mL)	BALP/(U/L)	Ca ²⁺ /(mmol/L)	P ³⁺ /(mmol/L)	Dpd/Cr/(nmol/mmol)
治疗前	52	2.59±3.18	106±23.7	2.06±0.15	1.23±0.05	6.53±1.49
治疗后	52	4.46±2.03	81±34.4	2.11±0.21	1.11±0.09	5.57±1.26
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

本研究选取52例COPD合并骨质疏松症患者,应用唑来膦酸及协调钙剂治疗,治疗时间为1年。经过治疗后,观察患者前后骨密度、疼痛及活动能力评分、肺功能及血钙、血磷水平、BGP、BALP及晨尿游离脱氧吡啶啉排泄率(Dpd/Cr)的变化。结果显示患者治疗后,骨密度显著提高,同时BGP升高,BALP和Dpd/Cr值均明显降低,肺功能较前改善,而且VAS评分降低,其中治疗后VC、FEV1、FEV1%改善,FEV1变化值与腰椎MBD变化值之间呈正相关,结合临床,说明骨量的增高,提高了患者日常生活能力,因而肺功能也得到进一步改善,这些均说明唑来膦酸对COPD患者骨质疏松的治疗是有效和必要的。

作为老年人高发的疾病,COPD与骨质疏松症之间相互关联,COPD患者常因为机体缺氧及较差的运动能力,使得骨质量下降出现骨质疏松,而骨质疏松症也被确定是COPD的主要并发症^[5]。某些细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-8等,可使破骨细胞增殖分化受到激发,在骨重塑及代谢中扮演了重要角色,而COPD存在的全身慢性炎症却影响这这些细胞因子^[6]。COPD患者中常广泛应用糖皮质激素,糖皮质激素使用后,导致性激素分泌合成降低,甲状旁腺机能相应亢进,成骨细胞活力减少,进一步导致骨量降低;同时激素可直接增强破骨而减弱成骨作用,导致骨代谢失衡,最终导致骨密度明显减少^[7-8]。目前已有研究^[9]发现女性COPD患者49%可能发生椎骨骨折,激素使用者椎骨骨折发生率高达63%。

当COPD患者合并骨质疏松或发生骨折时,受限的胸廓及膈肌活动,加上本身存在的呼吸肌疲劳,

导致呼吸功能进一步限制性障碍,同时由于骨折时产生的疼痛刺激,也会使得呼吸运动及咳嗽反射受抑制,最终影响了肺的通气功能^[10]。本文治疗后随着疼痛减轻、活动能力增强,患者肺功能参数VC、FVC、FEV1、FEV1%明显改善,呼吸功能改善伴随VAS及活动能力评分降低反应了两者之间存在显著关联性,并在随访期间得到了进一步改善,与文献报道基本一致^[11]。

唑来膦酸作为新型的治疗骨质疏松药物,因其强大的吸附力,骨组织能够重吸收少量脱落的药物,故其只需1年1次,依从性好,而其对破骨细胞的抑制,使得骨密度得到提升^[12],并激活成骨细胞,最终达到抑制骨的破坏及溶解而增加了骨量,改善了骨质疏松^[13]。Dpd/Cr是一种反映骨吸收的理想指标^[14],其变化反映了骨转换过程中的骨吸收程度。本研究中发现唑来膦酸对患者骨密度降低抑制明显,同时BGP升高,BALP和Dpd/Cr值均明显降低,这也与唑来膦酸抑制了骨溶解,减少骨破坏的原理相符。

本研究中发现43.4%患者在输注后发生发热、肌肉酸痛等反应,而文献报道的急性期不良反应可达80%^[13-14],分析原因可能是我们给予非甾体抗炎药预防,另外可能性是COPD患者机体的免疫应答受抑制,反而降低了其不良反应。

综上所述,唑来膦酸治疗不仅提高骨密度,改善骨生化指标,亦能改善患者肺功能及生活质量。针对COPD骨质疏松患者的治疗效果肯定,值得进一步推广。本研究也存在一定不足,纳入病例数少,观察时间短,因此还需要大宗病例和长时间观察来验证。

【参考文献】

[1] Ghirardi A, Di BM, Zamboni A, et al. Effectiveness of oral

- bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures: evidence from the AIFA-BEST observational study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1129-1137.
- [2] Lee IS, Leem AY, Lee SH, et al. Relationship between pulmonary function and bone mineral density in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Korean J Inter Med*, 2016, 31(5): 899.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2013, 11(5): 484.
- [4] 王湘江, 汤勇智, 刘春磊, 等. PVP治疗合并COPD的胸腰椎压缩性骨折患者术后肺功能改善的研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(4): 376-378.
- [5] 宋安洋. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8): 1018-1022.
- [6] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Bone Metab*, 2016, 23: 111-120.
- [7] 任辉, 魏秋实, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1138-1142.
- [8] Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial[J]? *Respirology*, 2013, 18(1): 147-153.
- [9] Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(4): 189-195.
- [10] Sheng S, Zhenzhong S, Weimin J, et al. Improvement in pulmonary function of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with osteoporotic vertebral compression fractures (ovcs) after kyphoplasty under local anesthesia[J]. *Int Surg*, 2015, 100(3): 503-509.
- [11] Farrokhi M R, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14(5): 561-569.
- [12] 印平, 马远征, 马迅, 等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6): 643-648.
- [13] 杜晓红, 杜磊. 唑来膦酸钠治疗高龄绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. *天津药学*, 2016, 28(1): 23-26.
- [14] 张萌萌. 中国老年学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1263-1272.
- [15] 刘红, 罗灵光, 覃保瑜, 等. 塞来昔布预防唑来膦酸治疗老年性骨质疏松症不良反应的疗效观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(1): 91-94.
- (收稿日期: 2018-06-16; 修回日期: 2018-07-07)
-
- (上接第 320 页)
- [23] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/beta-catenin signaling in the treatment of osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(2): 121-132.
- [24] Ahmadzadeh A, Norozi F, Shahrabi S, et al. Wnt/beta-catenin signaling in bone marrow niche[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 363(2): 321-335.
- [25] 唐欢, 许海甲, 侯煜东, 等. Runx2 基因对骨代谢调控的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(12): 1501-1505.
- [26] Fan F, Shi P, Liu M, et al. Lactoferrin preserves bone homeostasis by regulating the RANKL/RANK/OPG pathway of osteoimmunology[J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2653-2660.
- (收稿日期: 2018-04-26; 修回日期: 2018-07-07)
-

(上接第 357 页)

- [18] 王鹏. 补肾壮骨汤治疗老年骨质疏松性胸腰椎椎体压缩骨折临床研究[J]. *亚太传统医药*, 2017(9): 150-151.
- [19] 王鋈泉, 周海纯. 补肾壮骨汤联合椎体成形术治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床观察[J]. *中医药信息*, 2016(2): 102-104.
- [20] 赵国权, 杨圣, 芦健民, 等. PVP结合抗骨质疏松综合治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2013(11): 1057-1058.
- [21] Hurley MC, Kaakaji R, Dabus G, et al. Percutaneous vertebroplasty[J]. *Neurosurg Clinics North Am*, 2009, 20(3): 3413-59.
- [22] Cagli S, Isik HS, Zileli M. Vertebroplasty and kyphoplasty under local anesthesia: review of 91 patients[J]. *Turkish Neurosurg*, 2010, 20(4): 464-469.
- [23] Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(8): 923-928.
- [24] 魏东华, 王金亮, 陈口高. 中医分期辨治促进老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折术后愈合的临床观察[J]. *河南中医*, 2015(5): 1020-1022.
- [25] 吕锋. 经皮椎体成形术联合中药治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2014(3): 92-94.
- [26] 陆声, 徐永清, 张美超, 等. 骨质疏松椎体增强后对相邻椎体生物力学影响的有限元研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2006(9): 864-867.
- [27] Chiang CK, Wang YH, Yang CY, et al. Prophylactic vertebroplasty may reduce the risk of adjacent intact vertebra from fatigue injury: an ex vivo biomechanical study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(4): 356-364.
- (收稿日期: 2018-09-29; 修回日期: 2018-10-18)