

· 药物研究 ·

骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素在慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症中的疗效

秦础强^{1*} 曾展鹏² 吕玉明¹ 赵洪普¹

1. 广州医科大学附属第三医院脊柱外科, 广东 广州 510000

2. 广州市番禺区中医院骨伤四科, 广东 广州 511401

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-1006-04

摘要: **目的** 研究老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并骨质疏松症患者应用骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素对患者的影响。**方法** 98 名 COPD 合并骨质疏松症患者随机分为两组即治疗组($n=49$)、和对照组($n=49$)。对照组的患者给予鲑鱼降钙素治疗,治疗组的患者给予骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素治疗,为期 6 个月。检测两组患者治疗前后腰椎 1-4 (L_{1-4})和股骨颈骨密度改变,VAS 评分及 ODI 评分改善情况,血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和白细胞介素 17(IL-17)水平改变以及骨代谢指标抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)和骨碱性磷酸酶(ALP)水平的改变。同时观察治疗期间两组患者出现的药物不良反应情况。**结果** 治疗后 6 个月后,治疗组腰椎 1-4 (L_{1-4})和股骨颈骨密度均显著高于同时期对照组和治疗前($P<0.05$);治疗 6 个月后,治疗组的 VAS 评分、ODI 评分均显著低于对照组同期和治疗前($P<0.05$);治疗后 6 个月后,治疗组 TGF- $\beta 1$ 和 ALP 水平显著高于对照组和治疗前,而 IL-17 及 TRACP 水平明显低于对照组和治疗前($P<0.05$);两组药品不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素提升 COPD 患者骨密度,改善骨代谢状态和降低细胞因子水平,可以安全有效防治老年 COPD 合并骨质疏松症。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;骨质疏松症;骨碎补总黄酮;鲑鱼降钙素。

Efficacy of total flavonoids combined with salmon calcitonin on chronic obstructive pulmonary disease with osteoporosisQIN Chuqiang^{1*}, ZENG Zhanpeng², LU Yuming¹, ZHAO Hongpu¹

1. Department of Spinal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

2. Fourth Department of Orthopedics, Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 511401, China

* Corresponding author: QIN Chuqiang, Email: 1412872107@qq.com

Abstract: Objective To study the effect of total flavonoids combined with salmon calcitonin on elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and osteoporosis. **Methods** Ninety-eight COPD patients with osteoporosis were divided into treatment group ($n=49$) and control group ($n=49$) according to random number table method. The patients in control group received salmon calcitonin treatment, and the patients in treatment group received the total flavonoids combined with salmon calcitonin for 6 months. After treatment, the levels of serum transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleukin-17 (IL-17), interleukin-17 (IL-17), resistance to tartrate acid phosphatase (TRACP), bone alkaline phosphatase (ALP), bone mineral density of the lumbar spine 1-4 (L_{1-4}) and femoral neck, VAS score, and ODI score were measured. The adverse effects of the patients in two groups were recorded. **Results** After 6 months of treatment, BMD of L_{1-4} and femoral neck in the treatment group were significantly higher than those in the control group and before treatment ($P<0.05$). VAS score and ODI score in the treatment group were significantly lower than those in the control group and before treatment ($P<0.05$). The levels of TGF- $\beta 1$ and ALP in the treatment group were significantly higher than those in the control group and before treatment ($P<0.05$), but the levels of IL-17 and TRACP were significantly lower in the treatment group than those in the control group and before treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Total flavonoids combined with squid calcitonin can increase bone mineral density, improve bone metabolism and reduce cytokine levels in

* 通信作者: 秦础强, Email: 1412872107@qq.com

patients with COPD, and safely and effectively prevent and treat elderly patients with COPD and osteoporosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; total flavonoids; salmon calcitonin

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以持续性和进行性气流受限为特征,是世界范围内死亡的主要原因之一^[1]。骨质疏松症(OP)是COPD最常见的肺外并发症之一^[2]。OP是一种骨量低,骨组织微结构退化,骨脆性增加的骨代谢疾病。COPD患者的OP发病率很高。之前的一项研究表明,至少60%的COPD患者还患有代谢性骨病,34%的患者骨量降低,29%的患者出现了OP^[3]。慢性阻塞性肺病患者OP患病率在4%到59%之间,这取决于所使用的诊断方法、所研究的人群以及潜在呼吸道疾病的严重程度^[4]。Graat-Verboom等^[5]研究发现COPD患者OP患病率在3年内从47%上升到61%。OP患者活动减少,骨折发生率增加,肺活量减少,可进一步加重胸闷、气短、呼吸困难等症状。此外,OP引起的难以忍受的身体疼痛可能会促进慢性阻塞性肺病的急性加重^[6]。这些患者的BMD降低的病因可能是多因素的,包括吸烟、维生素D缺乏、高碳酸血症、缺氧、营养不良、低体质量指数(BMI)、炎症细胞因子和瘦体重减少^[7]。除低BMD外,COPD患者的骨质和微观结构也发生改变,导致骨折发生率高。实际上,30%~63%的COPD患者存在椎体骨折;在这部分人群中,胸椎骨折特别令人担忧,因为估计每个椎骨骨折导致患者的肺活量(FVC)下降9%^[8]。因此对COPD合并OP的防治显得尤为重要。本研究的目的是探索骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素在慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症中的疗效。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2016年6月,在我院住院或门诊长期随诊的COPD合并骨质疏松症患者98例,COPD和骨质疏松症诊断符合文献诊断标准^[9]。纳入标准:50岁以上的男性和女性,之前诊断为烟草诱导的COPD;根据慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)定义的支气管扩张剂(FEV1/FVC<0.70),通过肺活量测定法评估COPD。排除标准:呼吸症状严重的需要通过机械通气治疗的COPD患者;前一年因任何原因接受口服糖皮质激素的患者、绝经前妇女、表现出酒精滥用的个体(>400 g/周)、非法药物使用者和其他已知会影响骨密度和质量的药物(如抗惊厥药和抗骨质疏松症药物),以及可能干扰

评估参数的慢性疾病,如糖尿病和癌症。98位患者随机分为治疗组和对照组,所有患者都签署了书面知情同意书,该研究得到了我院伦理委员会的批准。

两组患者进行COPD和骨质疏松的基础治疗;对照组给予鲑鱼降钙素注射液(成都力思特制药股份有限公司),每日注射50 IU,隔日注射,3次/周。治疗组在对照组基础上给予骨碎补总黄酮(北京岐黄制药有限公司,国药准字Z20133051)治疗,每日3次,每次2粒。两组治疗为期均为6个月。

治疗前后均给予VAS评分及ODI评分来评价患者骨质疏松症症状改善情况改变,评分越高表明治疗效果越差。采用ELISA试剂盒(Boster,武汉,中国)严格按照说明书检测两组患者血清炎症因子和骨代谢指标水平的改变:白细胞介素17(IL-17)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、转化生长因子-β1(TGF-β1)和骨碱性磷酸酶(ALP)水平。检测骨密度的改善情况,所有参与者使用双能X射线吸收仪(GE Medical Systems, Madison, WI, USA)测定患者的腰椎L₁₋₄和左股骨颈的BMD;精确到0.010 g/cm²。同时记录治疗期间可能出现的药物相关的皮疹、恶心、口干、便秘、头晕等不良反应并进行比较。

1.2 统计学处理

所有数据均使用SPSS 19.0统计分析软件(IBM; Armonk, NY, USA)进行。数据使用均数±标准差表示。多重比较采用单向方差分析。采用配对样本t检验分析基线和6个月之间的差异。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入98位患者,所有患者的一般临床特征如表1所示,两组患者一般临床情况比较无明显差异($P > 0.05$)。

表1 两组受试者的基本特征($n = 98$)

Table 1 Basic characteristics of patients in two groups ($n = 98$)

项目	治疗组($n = 49$)	对照组($n = 49$)
性别(男/女)	18/31	20/29
年龄/岁	63.6±5.9	64.1±5.9
腰围/cm	85.8±5.4	86.5±5.8
身高/cm	165.3±6.6	166.2±6.9
体重/kg	66.5±6.3	67.8±6.3
BMI/(kg/m ²)	25.03±4.33	25.12±4.07

治疗6个月后,两组的VAS评分和ODI评分较基线均有显著改善($P<0.05$);而治疗组的VAS评分和ODI评分改善更为显著($P<0.05$)(表2);治疗6个月后,两组患者腰椎(L₁₋₄)和左股骨颈骨密度较基线均有不同程度的提升($P<0.05$);而治疗组各部位的骨密度改善更为显著($P<0.05$)(表3);经过治疗,两组患者血清TGF- β 1、ALP、IL-17和TRACP

水平均有不同程度改善($P<0.05$),治疗组患者上述指标改善更为显著($P<0.05$)(表4);治疗6个月期间,治疗组和对照组患者分别出现5例和4例胃肠道或皮肤等轻微的反应,未给予治疗后症状均消退。两组患者治疗期间血、尿常规及肝、肾功能无异常变化。

表2 两组患者VAS评分及ODI评分($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of VAS score and ODI score between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n(例)	VAS 评分/分		ODI 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	6.39 $\pm$ 0.34	3.03 $\pm$ 0.18 [*]	23.74 $\pm$ 6.39	12.12 $\pm$ 1.42 [*]
治疗组	49	6.41 $\pm$ 0.38	1.76 $\pm$ 0.12 ^{*#}	23.98 $\pm$ 6.46	10.15 $\pm$ 1.34 ^{*#}

注:与治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组比较:[#] $P<0.05$ 。

表3 两组患者骨密度改变比较($\bar{x}\pm s, g/m^2$)

Table 3 Comparison of bone mineral density between the two groups($\bar{x}\pm s, g/m^2$)

项目	n(例)	对照组		治疗组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎(L ₁₋₄)	49	0.790 $\pm$ 0.123	0.825 $\pm$ 0.114 [*]	0.791 $\pm$ 0.118	0.871 $\pm$ 0.138 ^{*#}
左股骨颈	49	0.671 $\pm$ 0.117	0.684 $\pm$ 0.119 [*]	0.670 $\pm$ 0.123	0.693 $\pm$ 0.132 ^{*#}

注:与治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组比较:[#] $P<0.05$ 。

表4 两组患者血清骨代谢指标和炎症因子的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of bone metabolism and inflammatory factors between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别		IL-17/(pg/mL)	TGF- β 1/(ng/L)	TRACP/(U/L)	ALP/(U/L)
对照组	治疗前	27.16 $\pm$ 4.53	73.28 $\pm$ 10.33	4.89 $\pm$ 0.78	65.39 $\pm$ 5.65
	治疗后	19.34 $\pm$ 2.97 ^{*#}	77.03 $\pm$ 10.52	2.97 $\pm$ 0.32	70.38 $\pm$ 6.45
治疗组	治疗前	26.89 $\pm$ 4.65	73.49 $\pm$ 10.62	4.87 $\pm$ 0.76	65.76 $\pm$ 5.56
	治疗后	15.34 $\pm$ 2.35 [*]	81.23 $\pm$ 10.99	1.67 $\pm$ 0.21	78.56 $\pm$ 6.45

注:与治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组比较:[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

老年性骨质疏松症近些年来已经成为临床常见且多发性疾病之一,往往静悄悄的出现,一旦出现骨折时才会引起患者的重视;骨质疏松骨折给患者心理和生理带来严重的伤害。COPD表现为与烟草有关的有毒颗粒和气体引起的炎症反应的持续气流受限,高度流行的COPD影响生活质量并增加住院和死亡;气流受限较高的患者发生恶化、住院和死亡的风险较高^[10]。COPD的特征在于气道的持续炎症,导致肺组织的破坏和肺功能的下降。肺部暴露于香烟烟雾中的有毒颗粒和气体,生物燃料产生的烟雾或污染空气^[11]导致肺部慢性炎症和小气道导致肺组织损伤以及瘢痕形成。缺氧和肺气肿可导致肌肉萎缩,并通过蛋白酶水解或负荷增加降低BMD,从而导致OP。在其他合并症中,骨质疏松症在慢性阻

塞性肺病患者中非常常见并且经常被忽略^[12]。COPD患者的全身性炎症有助于晚期阶段体重减轻和瘦体重减轻;使用糖皮质激素、久坐的生活方式和较低浓度的维生素D都可能导致COPD患者骨质疏松症的发生率更高^[10]。因此,对COPD合并骨质疏松患者进行及时有效的治疗显得非常有必要且紧迫。

如今,骨质疏松症的标准治疗包括用膳食钙和维生素D治疗。双膦酸盐是一类经典的且临床上使用最为广泛的用于预防脆性骨折的药物。骨质疏松防治的指南推荐阿仑膦酸钠用于绝经后妇女及老年骨质疏松性骨折风险的一级预防和二级预防^[13]。然而,阿仑膦酸钠不方便服用,并且依从性通常较差^[14],且阿仑膦酸钠必须在早餐前用大量水服用,患者必须在此后保持坐位30至60min,并且在此期间不要进食^[15]。此外,由于担心非典型股骨骨折,

下颌骨坏死和胃肠道刺激等副作用,许多患者停止服用药物^[16]。因此,与目前可用的治疗方式相比,需要具有替代作用模式的新疗法以预防骨质疏松骨折并具有较高的安全性。降钙素已被广泛用于治疗骨质疏松症,可以通过结合并激活降钙素受体-促细胞-引发抗吸收作用^[17]。近些年的研究显示鲑鱼降钙素可以显著改善由于骨折导致的急性疼痛,主要通过提高神经系统对疼痛阈值;同时鲑鱼降钙素还可以抑制体内前列腺素的合成;同时还可以促进成骨细胞活性,降低破骨细胞活性来改善骨质疏松症患者骨代谢异常,减少由于骨溶解引起的慢性疼痛症状。但是单纯的降钙素治疗骨质疏松疗效不佳,只能稍微升高骨密度和改善骨代谢。

骨碎补总黄酮是一种现代临床中常见的强筋壮骨的药,如今的基础和临床研究已经证实骨碎补总黄酮具有较好的促进骨折愈合和防治骨质疏松症等作用^[18-19]。骨碎补总黄酮可以改善骨质疏松状态骨代谢,提高成骨细胞活性来促进成骨,同时具有抑制破骨细胞介导的骨重吸收,调节骨代谢过程中的碱性磷酸酶、骨桥蛋白的 mRNA 表达等作用;因此骨碎补总黄酮防治骨质疏松症逐渐为人们所重视^[18-19]。我们的研究表明治疗 6 个月后,鲑鱼降钙素联合骨碎补总黄酮可以提高腰椎及髌部骨密度,改善骨代谢及细胞因子水平,显著降低 VAS 评分及 ODI 评分。同时研究表明细胞因子对骨质疏松的进展有着非常重要的作用^[20]。BMD 用于诊断 OP 并判断严重程度。本研究发现骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素治疗不仅对骨代谢指标 ALP 和 TRACP 影响显著,同时对 TGF- β 1 及 IL-17 水平影响也显著;这些指标的改善对 COPD 和骨质疏松症有益。

总的来说,我们的研究显示骨碎补总黄酮联合鲑鱼降钙素在慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症中疗效显著,对骨代谢和细胞因子水平影响显著,同时对患者生活质量改善明显和明显提高骨密度,是一种合适有效的治疗方案。

【参 考 文 献】

- [1] Edmond L, GALLAGHER, Kevin F, et al. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review [J]. COPD, 2010, 7(3): 214-228.
- [2] Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures [J]. J Bone Miner Res, 2015, 26(3): 561-568.
- [3] Tantucci C. COPD and osteoporosis: something more than a comorbidity [J]. Endocrine, 2012, 42(1): 5-6.
- [4] An L, Boonen S, Decramer M, et al. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis [J]. Chest, 2011, 139(3): 648-657.
- [5] Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study [J]. Respir Med, 2012, 106(6): 861-870.
- [6] Hideki K, Kozui K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma [J]. Chest, 2002, 122(6): 1949-1955.
- [7] Fouda MA, Alhamad EH, Al-Hajjaj MS, et al. A study of chronic obstructive pulmonary disease-specific causes of osteoporosis with emphasis on the emphysema phenotype [J]. Ann Thorac Med, 2017, 12(2): 101.
- [8] Meccariello L, Muzii VF, Falzarano G, et al. Dynamic corset versus three-point brace in the treatment of osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine: a prospective, comparative study [J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(3): 1-7.
- [9] 陈红, 李为民. 慢性阻塞性肺病和骨质疏松 [J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(11): 653-656.
- [10] Graumam RQ, Pinheiro MM, Nery LE, et al. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity [J]. Osteoporos Int, 2018: 1-12.
- [11] Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(5): 405.
- [12] Pascualguardia S, Badenesbonet D, Martinontiyuelo C, et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1837-1845.
- [13] Older O. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) [J]. NHS, 2011: 1-94.
- [14] Inderjeeth CA, Inderjeeth AJ, Raymond WD. Medication selection and patient compliance in the clinical management of osteoporosis [J]. Aust Fam Physician, 2016, 45(11): 814-817.
- [15] Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, et al. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates [J]. Ther Clin Risk Manag, 2013, 9: 395-402.
- [16] Khosla S, Cauley JA, Compston J, et al. Addressing the crisis in the treatment of osteoporosis: a path forward [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(3): 424-430.
- [17] Turner AG, Tjahjono FA, Chiu WSM, et al. The calcitonin receptor on osteoclasts plays a physiological role to protect against induced hypercalcaemia in mice [J]. Bone, 2009, 44(5): S137-S138.
- [18] Lee YE, Liu HC, Lin YL, et al. Drynaria fortunei J. Sm. improves the bone mass of ovariectomized rats through osteocalcin-involved endochondral ossification [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158: 94-101.
- [19] Zhu XF, Wang TC, Zhang RH, et al. Effects of total flavonoids in Drynaria fortunei on osteoblasts differentiation and the expression of ERK1/2 and p38 MAPK after treatment by high glucose in vitro [J]. Zhong Yao Cai, 2012, 35(3): 424-429.
- [20] Weitzmann M. Bone and the immune system [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(7): 911-924.

(收稿日期: 2018-10-04; 修回日期: 2019-01-06)