中国骨质疏松杂志 2019 年 8 月第 25 卷第 8 期 Chin J Osteoporos, August 2019, Vol 25, No. 8
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108. 2019. 08.018

· 临床研究 ·

唑来膦酸治疗老年骨质疏松症合并 COPD 患者的临床疗效

欧阳剑锋* 李柄权 玄文虎 王素伟
珠海市人民医院脊柱骨病科(暨南大学附属珠海医院),广东 珠海 519000

中图分类号: R681 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2019) 08-1142-04

摘要:目的 研究唑来膦酸注射液(zoledronic acid, ZOL)治疗老年骨质疏松症合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者的临床疗效。**方法** 选择在珠海市人民医院骨科住院治疗的 46 例骨质疏松合并 COPD 患者,给予唑来膦酸、钙尔奇 D 及骨化三醇治疗,疗程均为 1 年,分别测量患者治疗前后腰椎、髋部骨密度(bone mineral density, BMD)、肺功能、血清中血钙、血磷、血清骨钙素(BGP)、骨源性碱性膦酸酶(BALP)及 VAS 疼痛评分,进行统计学研究分析其变化。**结果** 患者治疗 12 个月后 VAS 疼痛评分降低,一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、一秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1%)显著提高,腰椎、髋部 BMD 明显提高,比较差异有统计学意义($P<0.05$);BGP 较治疗前明显升高,BALP 较治疗前明显降低,比较差异有统计学意义($P<0.05$),血钙、血磷保持平稳,比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 唑来膦酸改善了患者的骨代谢情况,提高了骨密度,同时使患者的肺通气功能得到了改善,可以安全有效的治疗老年骨质疏松症合并 COPD。

关键词: 唑来膦酸;慢性阻塞性肺疾病;老年骨质疏松;肺功能;疗效

Clinical effectiveness of Zoledronic acid in the treatment of senile osteoporosis patients with COPD

OUYANG Jianfeng*, LI Binquan, XUAN Wenhu, WANG Suwei
Department of Spinal Surgery, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 519000, China
* Corresponding author: OUYANG Jianfeng, Email: ouy_123@yeah.net

Abstract: Objective To study the clinical effect of zoledronic acid (ZOL) in treating senile osteoporosis patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Randomly choosing 46 osteoporosis patients with COPD in the Orthopaedic Department of Zhuhai People's Hospital who received zoledronic acid treatment, and compared the changes in BMD (lumbar spine, femoral neck), pulmonary function, blood Ca, blood P, BGP, BALP and VAS score. **Results** After 12 months of treatment, VAS pain score was decreased, forced expiratory volume in one second (FEV1) and FEV1% were significantly increased, lumbar spine and hip BMD were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). BGP was significantly higher and BALP was significantly lower than before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of blood Ca and blood P did not change, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Zolledronic acid could improve bone metabolism and bone density in patients, and at the same time improved pulmonary function, therefore could prevent and cure senile COPD osteoporosis safely and effectively.

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

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨脆性升高、骨量下降、骨微结构破坏为特点的老年性疾病。有文献报道,骨质疏松症可以导致呼吸功能障碍,增加肺疾病患病率[1]。与非骨质疏松患者相比,骨质疏松患者的慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)发病率提升了 2 ~ 5 倍[2-3]。唑来膦酸作为治疗骨质疏松的新药物,可通过抑制破骨细胞的骨吸收、激活成骨细胞以增加骨量来改善骨质疏松[15]。笔者在临床上采用唑来膦酸治疗老年骨质疏松合并 COPD 患者,现将

* 通信作者:欧阳剑锋,Email: ouy_123@yeah.net

取得的临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在珠海市人民医院骨科住院治疗的 46 例骨质疏松合并 COPD 患者,其中男性 10 例,女性 36 例,年龄 64 ~ 82 岁,平均(67.45±4.24)岁,两组患者在基本资料方面具有可比性(P>0.05)。纳入标准:①符合慢性阻塞性肺疾病诊断标准[4];②根据世界卫生组织推荐的标准,经影像学检查及骨密度检查被诊断为骨量减少和骨质疏松的患者;③临床表现为自发性全身疼痛及有轻微活动骨折病史的患者;④患者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患有严重的内分泌疾病、代谢性疾病者;④患有严重的肝肾疾病者;⑤对唑来膦酸过敏者;⑥治疗期间未能规律治疗,中途退出者。

1.2 治疗方法

所有患者予以钙尔奇 D(600 mg/片,每次 1 片,每天 2 次,惠氏制药有限公司)、骨化三醇(罗盖全,0.25 μg/粒,每次 1 粒,每天 1 次,上海罗氏制药有限公司)口服一年,同时予以静脉滴注唑来膦酸 5 mg(Novartis Pharma Stein AG,规格:100 mL:5 mg/支,每年 1 次),治疗后让患者多饮水,监测滴注过程中患者的不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 VAS 评分(visual analogue scale/score, VAS):在患者治疗前及治疗 1 年后,采用视觉模拟化数字评分(VAS)分值评估患者的疼痛程度(0~10 分)。

1.3.2 骨密度(bone mineral density, BMD):在患者治疗前及治疗 1 年后,采用法国 Medilink 公司生产的 XR-600 双能 X 线骨密度仪测量患者的腰椎和右侧股骨颈 BMD,取 2 次测量的均值。

1.3.3 肺功能:在患者治疗前及治疗 1 年后,采用美国 Medgraphics 公司生产的 ULTIMA 肺功能测定仪测量患者各项肺功能指标:肺活量(VC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、一秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1%)、1 秒率(FEV1/FVC%)。

1.3.4 骨生化及骨转换指标:在患者治疗前及治疗 1 年后,分别检测患者的血磷(Ca)、血钙(P)、血清骨钙素(BGP)、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP),记录治疗期间患者的血、肝肾功能改变及不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据,比较采用配对样本 t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS 评分及骨密度测定

患者治疗 1 年后 VAS 分值明显降低,比较差异具有统计学意义(P<0.05);治疗 1 年后腰椎及股骨颈骨密度(BMD)均升高,比较差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 VAS 评分值及骨密度对比

Table 1 Changes in VAS score and BMD before and after treatment

组别	例数	VAS 分值	BMD/(g/cm^2)	
			腰椎	股骨颈
治疗前	46	7.24±1.09	0.718±0.495	0.686±0.105
治疗后	46	1.52±1.39	0.794±0.657	0.724±0.114
P 值		P<0.05	P<0.05	P<0.05

2.2 肺功能的评价

患者治疗 1 年后复查肺功能,结果显示 FEV1 及 FEV1%显著提高,比较差异具有统计学意义(P<0.05);FEVl/FVC%也有所升高,但与治疗前相比差异无统计学意义。见表 2。

表 2 治疗前后肺功能对比

Table 2 Pulmonary function changes before and after treatment

组别	例数	VC	FEV1/L	FEV1%	FEV1/FVC/%
治疗前	46	2.89±0.18	1.30±0.49	60.51±15.42	61.63±12.05
治疗后	46	3.16±0.23	1.63±0.31	67.97±18.05	64.52±13.81
P 值		P<0.05	P<0.05	P<0.05	P>0.05

2.3 相关性分析

结果显示,随着 VAS 评分的下降,患者的肺功能有了显著改善,VAS 评分与 VC(r=-0.864,P < 0.05)、FVC(r=-0.781,P < 0.05)呈显著负相关,但 VAS 评分与 FEV1%无显著相关性(r=0.324,P > 0.05)。

治疗前患者 FEV1 与腰椎 BMD 呈弱正相关，r 值为 0.356（$P<0.05$），FEV1 与股骨颈 BMD 无相关性，FEV1%、FEV1/FVC 与 BMD 也无相关性。治疗 12 个月后，FEV1 的变化值与腰椎 BMD 的变化值呈中度正相关，r 值为 0.309（$P<0.05$），说明随着患者骨密度的增加，肺功能也能得了改善。

2.4 血清血钙、血磷、BGP、BALP 的变化

患者治疗 1 年后，血钙、血磷未见明显差异，但 BGP 明显升高、BALP 水平值下降，比较差异有统计学意义。见表 3。

表 3 治疗前后骨生化、转换指标的对比

Table 3 Changes in serum bone metabolite levels before and after treatment

组别	例数	BGP/(ng/mL)	BALP/(μ/L)	Ca^{2+}/(mmol/L)	P^{3-}/(mmol/L)
治疗前	46	2.67±1.18	106±23.7	2.24±0.15	1.23±0.11
治疗后	46	3.96±1.43	81±34.4	2.07±0.21	1.20±0.15
P 值		$P<0.05$	$P<0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$

3 讨论

目前研究发现，COPD 与骨质疏松症相互关联，COPD 患者常伴有继发性骨质疏松，因机体缺氧及运动功能下降，降低了骨形成，最终导致了骨质疏松症[16]。COPD 存在着全身慢性炎症，炎症介质影响骨代谢的细胞因子，使得破骨细胞的增殖分化受到激发，在骨重塑、代谢中扮演了重要角色[9]。其具体发病机制目前仍不明确，认为与性别、年龄、体质量指数（bone mass index, BMI）等有关，而皮质激素的使用则认为是可能的影响因素[5]。

使用糖皮质激素后，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，进一步导致骨质降低；同时激素可直接增强破骨而减弱成骨作用，引起骨代谢失衡，最终导致骨密度明显减少[6-7]。COPD 患者常广泛应用糖皮质激素，导致骨质疏松症高发，严重后果便是骨折。目前已有研究[8]发现女性 COPD 患者中有 49% 的人群可能会发生椎骨骨折，激素使用者椎骨骨折的发生率则高达 63%。

严重 COPD 患者并发骨折或骨质疏松时，呼吸功能受制于胸廓活动受限及脊柱后凸畸形，加上原本存在呼吸肌疲劳，使肺的通气功能进一步减少[10]。临床上 COPD 患者的严重程度常用 FEV1% 做评价，这个指标也敏感地反映了阻塞性通气功能障碍的严重程度。随着 VAS 评分的降低，VC、FEV1、FEV1% 明显提高，笔者认为原因在于治疗后患者疼痛改善，改善了其活动能力及呼吸耐力。同时随着时间的推移，胸廓运动受限及呼吸机强度得到了改善，最终使得肺通气功能障碍逐渐得到缓解。

老年骨质疏松合并 COPD 患者，存在活动能力下降及通气功能障碍。当发生骨折后，由于患者需要长期卧床，更容易出现一系列并发症，如褥疮、肺炎、血栓等，导致生命危险。目前骨质疏松症合并 COPD 的抗骨质疏松治疗，往往被忽视，因此笔者认为这个问题必须得到临床上的重视，不仅需要改善骨密度，重点还在于要降低骨折的风险。

唑来膦酸作为新型的治疗骨质疏松的骨吸收抑制剂，对于骨密度的提升在于其对破骨细胞的抑制[11]，通过抑制破骨细胞，激活成骨细胞，抑制了对骨头的破坏和溶解，从而达到增加骨量的作用[12]。即使有少量药物脱落，但因其具有强大的吸附力，骨组织可以重新吸收。唑来膦酸只需一年滴注一次，提高了患者的依从性，亦可使治疗效果间接得到提高。本研究中的患者经唑来膦酸治疗后，其骨密度显著提高，同时 BGP 升高、BALP 降低，均说明唑来膦酸抑制了骨溶解，减少了骨破坏。治疗后患者的肺功能如 VC、FEV1、FEV1% 较之前得到了改善，而且 VAS 评分降低，FEV1 变化值与腰椎 BMD 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的日常生活能力，因而其肺功能也得到了进一步的改善，这些均说明唑来膦酸对骨质疏松合并 COPD 患者的治疗是有效和必要的。

有报道称唑来膦酸酸治疗的急性期不良反应可达 80%[13-14]。本研究中有 32.4% 的患者在静脉滴注后发生发热、肌肉酸痛等反应，可能与提前给予其非甾体抗炎药预防有关。另外也可能是由于 COPD 患者机体的免疫应答受到了抑制，反而降低了其不良反应的发生。

总之，应用唑来膦酸治疗可以提高患者的骨密度，改善其肺通气功能及骨生化指标，预防 COPD 患者骨质疏松的发生，值得临床上推广应用。当然本研究也存在着一定的局限性，如所纳入的病例少，观察时间短，希望在今后的研究中进一步得到改进。

【参考文献】

[1] Stephens MH, Grey A, Fernandez J, et al. 3-D bone models to improve treatment initiation among patients with osteopomsis: A mndomised controUed pilot trial [J]. Psychology&Health, 2016, 31(4): 487-497.

[2] Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectionalstudy [J]. Respir Care, 2011, 56(7): 961-968.

[3] Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study [J]. Bone, 2012, 50(6): 1234-1239.

[4] 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].中国医学前沿杂志电子版,2014,36(2): 484-491.

[5] 颜兴伟,杨玉金,王国平,等. 骨质疏松症危险因素的病例对照研究[J].中国慢性病预防与控制,2005,13(2):69-72.

[6] 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.

[7] Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impactof long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary diseasepatients: aggravating or beneficial? [J]. Respirology, 2013, 18(1): 147-153.

[8] McEvoy C, Ensrud K, Bender E, et al. Association between corticosteroid Use and vertebral fractures in older ulen with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 704-709.

[9] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Bone Metab, 2016, 23: 111-120.

[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 (OVCFs) After Kyphoplasty Under Local Anesthesia [J]. Int Surg, 2015, 100(3): 503-509.

[11] 冯文静,王利.帕米膦酸二钠与唑来膦酸钠在绝经后骨质疏松症患者胸腰椎骨折中应用疗效及安全性对比[J].吉林医学, 2014,35(5):924-925.

[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] 聂海,彭超,郝杰,等. 唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的 meta 分析[J]. 第二军医大学报,2011,32(9):985-990.

[14] 覃裕,邱冰,朱思刚,等.唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗骨质疏松患者的疗效比较及对血清 25-(OH)D、BALP、BGP 的影响分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(8):1035-1038.

[15] 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.

[16] Graatverboom L, Smeenk FW, Be VDB, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study[J]. Bone, 2012, 50(6): 1234-1239.

(收稿日期: 2018-09-05;修回日期: 2018-10-01)

(上接第 1141 页)

[10] Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, et al. Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects [J]. Radiology, 2002, 224(1): 236-241.

[11] Cooper C, Atkinson EJ, O´Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989 [J]. J Bone Miner Res, 2010, 7(2): 221-227.

[12] Cardarelli R, Hall A, Rankin W. Coronary artery calcium progression is associated with cardiovascular events among asymptomatic individuals: from the North Texas Primary Care Practice-based Research Network (NorTex-PBRN) [J]. J Am Board Family Med, 2017, 30(5): 592.

[13] Jovanovich A, Isakova T, Block G, et al. Deoxycholic acid, a metabolite of circulating bile acids, and coronary artery vascular calcification in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(1): 27-34.

[14] Lee D, Youn H, Yi J, et al. Gender difference in bone loss and vascular calcification associated with age [J]. Korean Circ J, 2013, 43(7): 453-461.

[15] Farhat GN, Cauley JA, Matthews KA, et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation [J]. J Bone Miner Res, 2010, 21(12): 1839-1846.

[16] Tankò LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women [J]. Calcif Tissue Int, 2003, 73(1): 15-20.

(收稿日期: 2018-09-08;修回日期: 2018-09-24)