

唑来膦酸联合钙剂治疗老年慢性阻塞性肺疾病患者骨质疏松症的临床疗效

李沁* 陈登科

贵州省遵义市第一人民医院老年病科, 贵州 遵义 563000

中图分类号: R563. 9; R589. 5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 02-0222-04

摘要: **目的** 研究老年慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并骨质疏松症患者应用唑来膦酸联合钙尔奇对患者骨密度、生化与骨代谢相关指标的影响。**方法** 102 例 COPD 合并骨质疏松症患者,按随机数字表法将其分为治疗组($n=51$)及对照组($n=51$)。对照组给予钙尔奇治疗,治疗组给予唑来膦酸联合钙尔奇治疗,为期 12 个月。检测治疗后两组患者的腰椎 1~4 (L_{1-4})、股骨颈骨密度及血钙(Ca)、血磷(P)、25 羟基维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}_3$]、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、骨钙素(osteocalcin, OC)、1 型胶原羧基末端肽(type 1 collagen carboxy terminal peptide, β -CTX)、1 型前胶原氨基端肽(type 1 procollagen amino terminal peptide, PINP)、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)水平的变化情况,记录两组患者药物的不良反应。**结果** 治疗后 12 个月后,治疗组腰椎 1~4 (L_{1-4})、股骨颈骨密度均显著高于同时期对照组($P<0.05$);治疗后 6 个月后,治疗组患者血清 PTH、OC、PINP、BALP 均显著高于治疗前($P<0.05$),而 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 及 β -CTX 均显著低于治疗前($P<0.05$),而 Ca、P 差异无统计学意义($P>0.05$)。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** 唑来膦酸联合钙剂提升 COPD 患者骨密度,改善骨代谢状态,可以安全有效地防治老年 COPD 合并骨质疏松症。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;骨质疏松;唑来膦酸;钙剂;骨密度

Clinical study on the effect of zoledronic acid combined with calcium in elderly COPD patients with osteoporosis

LI Qin*, CHEN Dengke

Department of Geriatrics, First People's Hospital of Zunyi City, Zunyi 563000, China

* Corresponding author: LI Qin, Email: 2652372602@qq.com

Abstract: Objective To study the changes in bone mineral density, bone biochemistry and turnover markers in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and osteoporosis before and after treated with zoledronic acid and calcium.

Methods 102 patients with COPD and osteoporosis were divided into treatment group ($n=51$) and control group ($n=51$) according to random number table. The control group was treated with calcium and the treatment group was treated with zoledronic acid in combination with calcium for 12 months. After treatment, the bone mineral density of lumbar vertebrae 1-4 (L_{1-4}), femoral neck, and the levels of blood calcium (Ca), blood phosphorus (P), 25-hydroxyvitamin D [$25(\text{OH})\text{D}_3$], parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (BGP), type 1 collagen carboxy terminal peptide (β -CTX), Type 1 procollagen amino terminal peptide (PINP) and bone alkaline phosphatase (BALP) were measured in the two groups. The adverse effects in the two groups of patients were recorded. **Results** After 12 months of treatment, the lumbar vertebrae 1-4 (L_{1-4}) and femoral neck bone mineral density of the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). In the treatment group, after 12 months of treatment, levels of serum PTH, BGP, PINP and BALP were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ and β -CTX were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and levels of blood calcium and phosphorus did not change significantly. There were no significant differences in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid combined with calcium could improve bone mineral density in elderly

* 通讯作者: 李沁, Email: 2652372602@qq.com

patients with COPD and osteoporosis, and improve bone biochemical and metabolic status.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Osteoporosis; Zoledronic acid; Calcium; Bone mineral density

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种不完全可逆的气流受限而导致呼吸系统功能障碍,主要表现为进行性发展的慢性呼吸系统疾病,可引起各脏器长期供氧不足。随着人口老龄化,骨质疏松(osteoporosis, OP)的发病率逐年增加,据相关研究报道,在 50 岁以上的人群中,至少有 20% 的男性及 33% 的女性患有骨质疏松^[1]。近年来国内的研究已经表明 COPD 与骨质疏松症有着密切相关性^[2]。有文献报道, COPD 患者中发现骨质疏松症的发病率极高,其中高达 36% ~ 60% 合并有骨质疏松症^[3-4]。骨折作为骨质疏松症最严重的并发症,不仅发病率、致死率、致残率高,而且此类骨折治疗周期长,严重影响患者的生活质量、加重患者的经济负担^[5]。因此如何有效减缓骨丢失,改善骨代谢状况,保护 COPD 患者骨健康,降低骨折风险对防治老年 COPD 合并骨质疏松症意义重大。唑来膦酸(zoledronic acid, ZA)是新型治疗骨质疏松的药物,其通过正向激活成骨细胞和逆向抑制破骨细胞对骨头的破坏和溶解从而达到增加骨量,改善骨质疏松的作用^[6]。由于 ZA 具有更长的作用周期,一年只需要一次滴注,有非常好的依从性,对各种类型的骨质疏松症具有良好的治疗效果^[6]。本研究使用唑来膦酸联合钙剂治疗 COPD 合并 OP 患者,取得较好的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:(1)符合慢性阻塞性肺疾病、骨质疏松症诊断标准^[7-8];(2)年龄 45 ~ 79 岁;(3)有自发性周身疼痛或全身性疼痛、负重性疼痛或者轻微损伤引起骨折史;(4)腰部和/或髋部骨密度至少有一个符合 OP 诊断,有影像学(骨密度)的客观依据作为骨质疏松症的诊断标准,低于峰值骨量的 -2.5 标准差(SD)。排除标准:(1)需要机械通气治疗的 COPD 患者;(2)伴有其他内分泌及各种代谢性骨病者,如糖尿病、肾脏疾病或者严重心脑血管病;(3)1 年之内服用过影响骨代谢药物者;(4)过敏体质及对唑来膦酸和钙剂过敏者;(5)治疗期间未规律服药、中途退出及失访者。共计 102 例 COPD 合并骨质疏松症患者纳入本研究,患者随机分为 2 组,即对照组和治疗组,每组 51 例。对照组男性 20 例,女性

31 例,年龄 46 ~ 78 岁。其中轻度 18 例、中度 16 例、重度 17 例;病程 8 ~ 15 年,身高为 (1.67 ± 0.15) m,体重为 (68.2 ± 13.5) kg。治疗组男性 18 例,女性 33 例,年龄 45 ~ 67 岁。其中轻度 16 例、中度 17 例、重度 18 例;病程 9 ~ 16 年,身高为 (1.68 ± 0.13) m,体重为 (67.5 ± 14.3) kg。两组患者在性别、年龄、病程、肺功能及身高、体重等方面具有可比性($P > 0.05$)。在试验前,详细向受试者说明本研究的目的、内容、试验程序后,他们自愿签字同意参加试验。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

两组患者均予戒烟、解痉平喘、化痰等基础治疗;对照组口服惠氏制药有限公司的钙尔奇 600 mg $\times$ 60 s1 次 1 片,1 日 1 ~ 2 次,为期 12 个月;治疗组在对照组治疗的基础上给予唑来膦酸注射剂(Novartis Pharma Stein AG,规格:100 mL/5 mg,批号 130112)5 mg, ivd, 静滴后嘱患者多饮水。

1.3 评价指标

检测骨生化指标与骨转换指标测定:血磷(Ca)、血钙(P)及血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、骨钙素(osteocalcin, OC)、1 型前胶原氨基端肽(type 1 procollagen amino terminal peptide, PINP)、1 型胶原羧基末端肽(type 1 collagen carboxy terminal peptide, β -CTX)的水平经过双抗体夹心法检测。使用美国诺兰德公司生产的 XR-600 双能 X 线骨密度仪对患者肢体腰椎 L₁₋₄ 与患肢股骨颈部位进行检查。同时记录治疗期间的不良反应及血、尿常规及肝、肾功能改变。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。治疗前后的骨密度和各项骨代谢指标的比较应用配对样本 *t* 检验;两组患者之间的相应指标比较应用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度测定

治疗前,两组患者腰椎及股骨颈骨密度差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 个月后,治疗组患

者的腰椎及股骨颈的骨密度均高于治疗前 ($P < 0.05$);而对照组患者的腰椎及股骨颈骨密度差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后腰椎及股骨颈骨密度变化对比($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)

Table 1 Changes in lumbar spine and femoral neck bone mineral density in the two groups of elderly patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)		
组别	腰椎骨密度	股骨颈骨密度
治疗组		
治疗前	0.669 ± 0.150	0.574 ± 0.150
治疗后	0.699 ± 0.180 ^{*#}	0.602 ± 0.110 ^{*#}
对照组		
治疗前	0.671 ± 0.130	0.573 ± 0.170
治疗后	0.669 ± 0.120	0.571 ± 0.120

注:与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$;与同时时间点对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后骨生化与骨转换相关指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes in bone biochemistry and turnover markers in the two groups of elderly patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)								
组别	血 Ca (mmol/L)	血 P (mmol/L)	25(OH)D (mg/L)	PTH (ng/L)	OC (ng/L)	P1NP (mg/L)	BALP (mg/L)	β-CTX (ng/L)
治疗组								
治疗前	2.29 ± 0.11	1.24 ± 0.11	11.45 ± 6.89	58.56 ± 22.12	698.13 ± 246.23	12.22 ± 3.87	5.76 ± 1.87	147.53 ± 12.12
治疗后	2.27 ± 0.09	1.21 ± 0.15	37.46 ± 9.11 ^{*#}	31.23 ± 13.12 ^{*#}	812.23 ± 287.23 ^{*#}	16.23 ± 4.12 ^{*#}	8.21 ± 2.23 ^{*#}	94.12 ± 8.69 ^{*#}
对照组								
治疗前	2.35 ± 0.12	1.23 ± 0.14	11.42 ± 6.87	58.58 ± 22.12	696.13 ± 276.11	12.17 ± 3.87	5.87 ± 1.88	141.23 ± 12.12
治疗后	2.31 ± 0.12	1.21 ± 0.14	11.79 ± 6.98	56.23 ± 21.12	672.2 ± 242.23	12.07 ± 3.19	5.72 ± 1.57	139.56 ± 12.11

注:与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$;与同时时间点对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究选取 102 例 COPD 合并骨质疏松症患者作为研究对象,两组患者均予戒烟、解痉平喘、化痰等治疗协同钙剂作为基础治疗。治疗组外加唑来膦酸进行治疗,治疗时间为 12 个月。经过 12 个月的治疗,观察治疗前后两组患者腰椎及股骨颈骨密度、血清 Ca、P、25(OH)D、PTH、OC、P1NP、BALP、β-CTX 的改变。结果表明,唑来膦酸结合钙剂可以明显增加腰椎及 PTH、OC、P1NP、BALP 的水平,降低 25(OH)D 及 β-CTX 的水平。这些结果表明唑来膦酸联合钙剂是一种治疗 COPD 合并骨质疏松症合适的方法,可以显著提高腰椎及髋部骨密度,改善骨生化指标,安全性高,值得临床使用。

骨质疏松症是 COPD 患者的常见并发症之一,

2.2 骨生化与骨转换相关指标变化

治疗前,血清 Ca、P、25(OH)D、PTH、OC、P1NP、BALP、β-CTX 分别相互间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 个月后,治疗组患者血清 PTH、OC、P1NP、BALP 均显著性高于治疗前,而 25(OH)D 及 β-CTX 均显著性低于治疗前 ($P < 0.05$);而对照组血清 Ca、P、25(OH)D、PTH、OC、P1NP、BALP、β-CTX 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 药品不良反应

治疗组患者中出现 6 例药品不良反应,其中 2 例发热,2 例出现骨关节疼痛加重,2 例肌肉疼痛,予以对症处理后症状均消退。两组患者治疗期间血、尿常规及肝、肾功能无异常变化。

属于继发性骨质疏松症,通常与运动功能下降及机体缺氧有关。研究发现,COPD 患者常常伴有体重下降,这会引引起机体负荷减少,从而导致骨形成减少,因此更易发生骨密度降低或骨质疏松症^[9-10]。COPD 是以巨噬细胞、中性粒细胞为特点的慢性炎症疾病,这些炎症可以影响骨代谢,常见的如肿瘤坏死因子-α、IL-6、IL-8 等炎症因子^[11-12],这些细胞因子在骨代谢和重塑中有重要的作用,它们可以刺激破骨细胞的增殖分化。骨质疏松患者骨矿含量减少,骨脆性增加,骨折风险加大。老年人发生骨折后,特别合并骨质疏松症及 COPD 等基础疾病,需要长期卧床,容易出现褥疮、肺部感染、静脉血栓形成等一系列并发症,严重威胁着患者的生命安全,同时导致患者生活质量下降,预后较差。但是 COPD 合并骨质疏松的治疗,常常被忽视,因此提高骨密度,

降低骨折风险是治疗 COPD 合并骨质疏松的目标。

目前骨质疏松症的治疗药物包括骨吸收抑制剂和骨形成促进剂 2 大类,双膦酸盐类药物至今已发展成为有效的骨吸收抑制剂,能抑制破骨细胞介导的骨吸收,有效增加骨密度^[13]。唑来膦酸由于其强大的吸附力,药物的脱落率很低,并且少量脱落出来的药物可以通过强大的再吸附作用而重新被骨组织吸收。本研究表明唑来膦酸对老年 COPD 患者骨质疏松症骨密度降低抑制明显,同时可以明显增加血清中 PTH、OC、P1NP、BALP 的水平,降低 25(OH)D 及 β -CTX 的水平。这些结果表明唑来膦酸抑制骨溶解,减少骨骼被破坏。

本研究结果表明唑来膦酸结合钙剂可以显著提高腰椎及髌部骨密度,改善骨生化指标,阻止 COPD 合并骨质疏松症的发生。而单独补钙并不能增加 COPD 患者的骨密度,改变骨代谢状态。当然本研究也有其局限性,首先,本研究中患者为老年患者,影响治疗效果的特异性较大;同时每个人生活条件不一样会影响试验结果。但是总的来说,老年 COPD 患者使用唑来膦酸结合钙剂防治骨质疏松是一种合适有效的方法。

【 参 考 文 献 】

[1] Ghirardi A, Di BM, Zambon A, et al. Effectiveness of oral bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures; evidence from the AIFA-BEST observational study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1129-1137.

[2] 宋安洋. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8):1018-1022.

Song AY. Chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Chin J Osteopor*, 2015, 21(8): 1018-1022. (in Chinese)

[3] 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. *Korean J Inter Med*, 2016, 31(5): 899.

[4] Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society*, 2016, 16(3): 75-80.

[5] 于梅, 刘海容, 焦卫红, 等. 骨质疏松症患者健康教育需求与对策研究. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(12): 1084-1086.

Yu M, Liu HR, Jiao WH, et al. Study on health education needs and countermeasures in patients with osteoporosis. *Chin J Osteopor*, 2011, 17(12):1084-1086. (in Chinese)

[6] 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. *天津药学*, 2016, 28(1):23-26.

Du XH, Du L. Clinical study of sodium zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis in elderly patients. *Tianjin Pharmacology*, 2016, 28(1): 23-26. (in Chinese)

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

Chinese Journal of Respiratory Diseases Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2013). *Chinese Journal of Forensic Medicine*, 2014, 36(2): 484-491. (in Chinese)

[8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2-17.

Chinese Medical Association osteoporosis and bone mineral disease branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). *Chinese Osteoporosis and Bone and Mineral Diseases*, 2011, 4(1): 2-17. (in Chinese)

[9] 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. *Bone*, 2012, 50(6): 1234-1239.

[10] Cavanagh PR, Licata AA, Rice AJ. Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. *Gravitational & Space Biology Bulletin Publication of the American Society for Gravitational & Space Biology*, 2005, 18(2): 39-58.

[11] Yang J, Zhang AL. Determination of IL-8 and TNF- α in serum and sputum and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese & Western Medicine*, 2007, 32(3): 167-175.

[12] Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(4): 189-195.

[13] 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. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6): 643-648.

Yin P, Ma YZ, Ma X, et al. Guidelines for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Chin J Osteopor*, 2015, 21(6): 643-648. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-05-05; 修回日期: 2017-09-02)