

· 论 著 ·

沙美特罗氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病患者骨代谢与骨密度影响的回顾性研究*

李学军, 司良毅, 王 璋, 袁侨英

(第三军医大学西南医院老年科, 重庆 400038)

摘要:目的 了解沙美特罗氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者骨密度(BMD)和骨代谢的影响。方法 收集 2006 年 10 月至 2009 年 4 月收治的中重度 COPD 住院患者 132 例及同期健康体检同龄对照组 45 例。COPD 患者中曾经或正在规律进行吸入沙美特罗氟替卡松(50/500 μg)治疗累积大于 6 个月者 70 例,未行沙美特罗氟替卡松治疗或使用时间小于 6 个月者 62 例。应用双能量 X 线测定法测定其腰椎(L₂₋₄)和左侧髌骨(股骨颈、股骨 Wards 三角、大转子)的 BMD 和骨代谢相关的生化指标的变化。结果 接受沙美特罗氟替卡松治疗的 COPD 患者 BMD 和骨代谢指标较未吸入者组差异无统计学意义($P>0.05$),而 COPD 患者 BMD 显著低于健康体检的同龄对照组。结论 长期吸入沙美特罗氟替卡松对 COPD 患者 BMD 无显著影响,COPD 稳定期吸入沙美特罗氟替卡松维持治疗不增加骨质疏松发生的风险。COPD 患者 BMD 显著低于同龄健康者。

关键词:慢性阻塞性肺病;沙美特罗氟替卡松;骨代谢;骨密度

中图分类号:R563;R589.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)11-1375-02

A retrospective study of the influence of inhaled Salmeterol fluticasone in both bone metabolism and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease*

LI Xue-jun, SI Liang-yi, WANG Zhang, et al.

(Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the influence of inhaled Salmeterol fluticasone in both bone metabolism and bone mineral density (BMD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** 132 moderate to severe COPD patients were hospitalized in Department of senile disease, Southwest Hospital, the Third Military Medical University from October 2006 to April 2009 and 45 health volunteers were considered as control group. Of the 132 COPD patients, 70 were inhaled Salmeterol fluticasone (50/500 μg , twice per day) longer than 6 months, the others were not inhaled Salmeterol fluticasone or inhaled it less than 6 months. The alteration of bone metabolism, BMD of and biochemical indicators correlated to bone metabolism were measured. **Results** There was no significant difference between the Salmeterol fluticasone inhalation group and the control group in the measurement of bone metabolism, BMD and biochemical indicators correlated to bone metabolism ($P>0.05$), but BMD at L₂₋₄ and left hip in patients with COPD were significantly lower than those in the control ($P<0.05$). **Conclusion** There is little influence of long-term inhaled Salmeterol fluticasone on BMD, and the inhalation treatment with Salmeterol fluticasone of stable COPD will not increase the risk of osteoporosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; salmeterol fluticasone; bone mineral density; bone metabolism

本科对 2006 年 10 月至 2009 年 4 月收治的中、重度慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重期住院患者骨密度(BMD)和骨代谢情况做一回顾性研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2006 年 10 月至 2009 年 4 月本科收治的中、重度 COPD 急性加重期住院患者 132 例,其中男 86 例,女 46 例,年龄 51~80 岁,平均(68±15.7)岁,病程 5~56 年,平均(26±12)年。符合 COPD 分级Ⅲ级 82 例,Ⅳ级 50 例,均符合中华医学会 COPD 诊治指南(2007 修订版)制定的 COPD 诊断标准^[1],FEV₁30%~80%预计值。排除标准:(1)长期使用全身性糖皮质激素(ICS)者、吸入沙美特罗氟替卡松以外的 ICS 患者;(2)已知有明确的继发性骨质疏松病因者;(3)明确诊断 COPD 前已有骨质疏松表现者;(4)合并其他严重躯体疾病者;(5)服用影响骨代谢药物者(包括雌激素、孕激素、抗惊厥药物、甲状旁腺激素、降钙素、二磷酸盐、氟化物等)。

1.2 分组 根据药物使用情况将患者分为长期吸入沙美特罗氟替卡松(葛兰素史克公司产品)组(A组:连续吸入沙美特罗氟替卡松 50/500 μg 6 个月以上);未使用沙美特罗氟替卡松组(B组:未使用或使用药物治疗累积时间小于 6 个月);同期进行健康体检的同龄对照组(C组)。

1.3 BMD 的测量 采用双能 X 线密度仪(美国通用电气医疗系统 LUNAR-DPX)对入选者进行 BMD 测定。检测部位为腰椎(L₂₋₄)、股骨 Ward's 三角。仪器由专人操作。骨质疏松的诊断标准:根据 WHO 标准, T 值=(测定的 BMD 值-峰值 BMD 的平均值)/峰值 BMD 的标准差, T≤-2.5 s 为骨质疏松, -2.5 s<T≤-1.0 s 为低骨量, T>-1.0 s 为正常骨量。

1.4 骨代谢指标的测定 留取空腹静脉血,分离血清。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)采用美国 METRA 生物系统公司的酶联免疫(ELISA)试剂盒测定,单位以 IU/L 表示;血清骨钙素(BGP)采用美国 Diagnosis Systems Laboratories 公司的 ELISA 试剂盒测定,单位为 ng/mL。

* 基金项目:第三军医大学临床创新基金。

表 1 3 组患者骨代谢指标、BMD 和 FEV₁ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组 (n=70)	B 组 (n=62)	C 组 (n=45)	P _{AB}	P _{AC}
ALP(IU/L)	85.0±36.5	82.5±42.3	84.7±39.2	>0.05	>0.05
BGP(ng/mL)	7.83±2.85	8.01±2.77	7.95±3.18	>0.05	>0.05
BMD(g/cm ²)					
L ₂₋₄	0.93±0.28	0.90±0.33	1.17±0.31	>0.05	<0.05
Ward's	0.59±0.21	0.61±0.17	0.81±0.18	>0.05	<0.05
FEV ₁ (%)	67±21	55±18	98±15	<0.05	<0.01

1.5 肺功能测定 根据 COPD 肺功能诊断标准,用 6200 型静态肺功能测定仪(美国)进行肺功能测定。

1.6 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组差异显著性检验用 *t* 检验。

2 结 果

2.1 COPD 与 C 组骨代谢指标、BMD、FEV₁ 比较 3 组骨代谢指标无显著性差异;A 组 FEV₁ 显著低于 C 组,但显著高于 B 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);腰椎、左侧股骨 Wards 三角 BMD 在 A、B 组组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但两组分别与 C 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 A、B 组与 C 组骨质疏松检出率比较 A、B 组腰椎的骨质疏松检出率分别为 31.4% 和 32.3%,显著高于 C 组 (11.1%),差异有统计学意义 ($P < 0.01$),A 组与 B 组间腰椎骨质疏松检出率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);A、B 组股骨的骨质疏松检出率分别为 27.1% 和 29.0%,显著高于 C 组 (8.9%),差异有统计学意义 ($P < 0.01$),A 组与 B 组间股骨骨质疏松检出率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组股骨和腰椎骨质疏松检出率比较 [n (%)]

组别	腰椎	股骨
A 组 (n=70)	22(31.4) *	19(27.1) *
B 组 (n=62)	20(32.3) *	18(29.0) *
C 组 (n=45)	5(11.1)	4(8.9)

与 C 组比较, * : $P < 0.01$ 。

3 讨 论

COPD 已经成为全球范围内第 4 位死亡原因的疾病,骨质疏松也是严重影响老年人健康的常见疾病。COPD 继发的骨质疏松患病率高达 36%~60%,由于骨质疏松易导致骨折、造成骨骼肌肌力下降,从而加重 COPD 患者的呼吸困难,使呼吸衰竭难以纠正,给 COPD 的治疗和临床康复带来更大的困难。

COPD 继发骨质疏松近年来受到广泛关注,Iqbal^[2] 研究发现未使用 ICS 治疗的 COPD 患者发生骨质疏松的危险依然显著增加,由 COPD 继发的骨质疏松显著高于同龄健康者。在众多可能的发病机制中,全身性 ICS 的使用对骨质疏松的促进作用是肯定的,研究发现 ICS 导致骨量减少的风险与使用 ICS 的剂量和疗程有关。而沙美特罗氟替卡松作为中、重度 COPD 患者稳定期治疗的推荐用药,长期吸入 ICS 成分是否会增加骨质疏松发生的风险尚不十分清楚。ICS 所致骨丢失有两方面原因:骨形成减少和骨吸收增加。本研究结果显示 A 组患者其骨代谢指标(ALP、BGP)与 B 组和 C 组比较差异无统计学

意义,提示吸入性 ICS 对骨代谢影响不明显。

国内外多个临床研究表明,虽然长期吸入 ICS 治疗哮喘对骨量的影响研究结果不一致,但尚无充分证据证明长期吸入 ICS 治疗哮喘会引起骨质疏松^[3]。同时,也有一些队列研究和前瞻性研究已证实,ICS 与骨质疏松相关,患者的 BMD 与 ICS 的累积剂量成反比。本研究结果显示,与 B 组相比,A 组患者 BMI、骨代谢指标和 BMD 差异无统计学意义,两组分别与 C 组的骨代谢指标及 BMD 比较差异有统计学意义,与国外学者报道一致^[4]。从骨质疏松的发生率来看,A 组与 B 组差异无统计学意义,而与 C 组差异有统计学意义。表明 COPD 合并骨质疏松的高发病率可能与 COPD 相关的营养不良、低氧血症、户外活动减少等因素有关,而与使用 ICS 无显著相关性。关于 ICS 对 BMD 影响的前瞻性研究受到吸入激素剂量和随访时间的影响。国外研究报道,在规律应用曲安奈德治疗 12 个月后,未发现治疗组与安慰剂组 BMD 的差异;而 36 个月之后,前者腰椎和股骨颈的 BMD 值显著低于后者^[5]。提示 ICS 对 BMD 的影响可能与 ICS 剂型、种类、使用时间和随访时间有关。

Sin 等^[6] 研究显示 COPD 患者的低氧血症和气道阻塞的严重程度是发生股骨骨质疏松的重要危险因素。本组研究发现 A 组 COPD 患者 FEV₁ 显著高于 B 组,这也许在一定程度上可以解释为什么 ICS 对 COPD 患者 BMD 影响不明显。由于吸入 ICS 治疗稳定期 COPD 可以改善患者呼吸道症状及肺通气功能,明显提高 PaO₂,显著改善 FEV₁^[7],因此吸入 ICS 并不显著增加 COPD 患者合并骨质疏松的风险。

因此,作者认为在 GOLD 推荐的剂量范围内使用沙美特罗氟替卡松治疗稳定期中、重度 COPD,在改善患者呼吸道症状和肺功能的同时并不显著减少患者 BMD 以及增加骨质疏松发生;但加大剂量或延长使用时间及随访时间是否会导致 BMD 减少和增加骨质疏松发生的风险,尚有待于科学的实验设计和大样本的前瞻性研究。

参考文献:

- [1] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):452.
- [2] Iqbal F. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index and gonadal function[J]. Chest, 1999, 116:1616.
- [3] Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses (下转第 1379 页)

结构。

3 讨论

传统中医理论认为,DPN 的病机是本虚标实,本虚主要在于脾肾亏虚,气阴两虚;标实在于燥热、痰湿、血瘀等。本虚标实互为影响,相互转化,加速本病的病变发展。速降糖主要由黄芪、黄连、山茱萸和山药等药物组成。有研究表明,这些药物能够降低血糖,改善微循环状态,纠正代谢异常,有利于 DPN 的防治^[3-5]。前期的实验研究已证实,速降糖可以降低 DM 大鼠血糖,因此,选用二甲双胍为西药 I 组,观察在无其它损伤因素时,单纯降糖是否能够预防 DPN 的发生。

本实验发现,模型组大鼠全血粘度及红细胞聚集指数、刚性指数均较正常组显著升高。大剂量组和西药 II 组与模型组相比,各项指标明显改善,而大剂量组与西药 II 组两组间无显著性差异。速降糖改善血液流变性的机制可能是通过降低血糖、抑制血小板聚集、扩张血管、清除自由基、保护血管内皮等环节实现,从而可以从改善微循环角度防治 DPN 的进展。本实验也同时证实了“瘀血痰浊可止于不治之中”的中医理论。

NGF 是神经系统最重要的生物活性分子之一,是交感神经元、感觉神经元和中枢部分胆碱能神经元生长、发育、存活、维持功能所必需的营养因子。在 DM 早期,NGF 参与的交感和感觉神经元即可被累及而发生病理变化。胰岛素(胰岛素原)与 NGF 在结构和功能上有一些相似之处,在 DM 时胰岛素所介导的免疫反应可能引起 NGF 的减少^[6]。根据 NGF 酶构法及 NGF mRNA 表达所测定的结果,发现在动物虹膜、心脏、颌下腺、脾脏及包膜、脑和神经节等组织中均含有丰富的 NGF^[7]。有实验证实,无论是 DM 模型还是 DPN 患者,其各组织或血中的 NGF 水平均明显下降,并且内生 NGF 水平随着病程进展而逐步降低,在神经病变严重的患者,NGF 水平的降低更明显^[8-9]。因此,组织中 NGF 阳性表达的多少,可以反映神经病变的损害程度。本实验研究选择检测 NGF 含量丰富的大鼠海马区 NGF 的免疫组化表达,以各组间平行比较,可以反映出动物体内 NGF 水平下降的程度及其与神经损害程度的关系。通过实验发现,模型组大鼠海马区 NGF 含量显著下降,治疗组均能在一定程度上增加其含量,尤其大剂量组效果

更明显,优于西药组。结合各组神经功能测定及微观结构病理改变状况,可以证实 NGF 在组织中含下降的程度与神经的损害程度呈正相关,从而说明 NGF 确有防治 DPN 的作用。因此,速降糖可以通过促进神经营养因子表达,防治和改善 DPN,但其具体机制尚需进一步研究。

综上所述,速降糖对 DPN 有良好的防治作用,其机制可能如下:(1)改善血液流变学,从而改善神经的供血、供氧;(2)促进 NGF 的表达,从而调节神经元生长、发育、存活以及维持其正常功能。

参考文献:

- [1] 于化梅. 2 型糖尿病周围神经病变的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(13): 1145.
- [2] 隋国良. 卡托普利对糖尿病大鼠坐骨神经结构和功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(4): 246.
- [3] 梅全喜. 现代中药药理手册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 76.
- [4] 张家庄. 部分中药或其成分对大鼠晶体醛糖还原酶的抑制作用[J]. 中国中药杂志, 1989, 14(9): 45.
- [5] 刘长山. 中药黄芩甙与黄连素对糖尿病大鼠醛糖还原酶活性作用的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 1996, 4(3): 163.
- [6] 杨光燃. 神经生长因子与糖尿病神经病变[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2001, 4(3): 163.
- [7] 贾军宏. 神经生长因子与糖尿病神经病变[J]. 中国糖尿病杂志, 1998, 6(1): 42.
- [8] Faradji V, Wsotelo J. Lower serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy [J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81: 402.
- [9] Rask CA. Biological actions of nerve growth factor in the peripheral nervous system [J]. Eur Neurol, 1999, 41(Suppl 1): 14.

(收稿日期: 2010-01-25)

(上接第 1376 页)

of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study [J]. Chest, 2001, 120(5): 1468.

- [4] Jørgensen NR. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study [J]. Respir Med, 2007, 101(1): 177.
- [5] Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2000,

- 343(26): 1902.
- [6] Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease [J]. Am J Med, 2003, 114: 10.
- [7] Mc Garvey LP. TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee [J]. Thorax, 2007, 62(5): 411.

(收稿日期: 2010-01-25)