

论著·临床研究

# 补肾益肺方治疗慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症临床观察

张一乐, 陈旋, 张艺宝, 史苗颜

(上海中医药大学附属曙光医院呼吸科, 上海 201203)

**[摘要]** 目的: 观察补肾益肺方治疗肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期合并骨质疏松症的疗效。方法: 以随机数字表法将128例COPD合并骨质疏松症患者分为观察组、对照组各64例, 最终122例患者完成研究, 观察组62例, 对照组60例。除基础治疗外, 对照组加用中药安慰剂治疗, 观察组加用补肾益肺方治疗。治疗3个月后观察两组急性加重次数、中医证候积分、COPD患者自我评估测试(CAT)得分、骨密度、肺功能[第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)]、6 min行走距离(6MWD)、视觉模拟评分法(VAS)评分、骨代谢生化标志物[I型原胶原N端前肽(PINP)、血清β胶原降解产物(β-CTX)、25-羟基维生素D(25-OH-VD)]的变化情况。结果: 治疗期间两组急性加重次数比较, 观察组少于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 两组中医证候积分、CAT评分均降低, 且观察组低于对照组( $P<0.05$ ); 两组肺功能指标水平均升高, 且观察组FEV1、FEV1%高于对照组( $P<0.05$ ); 两组6MWD均较治疗前延长, 且观察组长于对照组( $P<0.05$ ); 观察组VAS评分较治疗前降低, 且低于治疗后对照组( $P<0.05$ ); 两组β-CTX水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组( $P<0.05$ ); 两组PINP、25-OH-VD水平均较治疗前升高, 且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间, 两组均未发生严重不良反应事件。结论: 补肾益肺方治疗COPD合并骨质疏松症, 可明显减少患者的急性加重次数, 改善临床症状、肺功能指标及骨代谢水平。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松症; 补肾益肺方; 肺功能; 骨代谢

**[中图分类号]** R259.63

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0257-358X(2024)09-0949-08

**DOI:** 10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.09.006

## Clinical Observation of Bushen Yifei Decoction(补肾益肺方) in Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Osteoporosis

ZHANG Yile, CHEN Xuan, ZHANG Yibao, SHI Miaoyan

(Department of Respiratory Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[收稿日期]** 2024-05-23

**[基金项目]** 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(编号:2022QN096);上海市科技成果转化和产业化项目(编号:21S21903002)

**[作者简介]** 张一乐(1987—),男,上海人,医学博士,主治医师,主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的临床研究工作。邮箱:realsondragon@163.com。

**[通信作者]** 史苗颜(1970—),女,河北石家庄人,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的临床研究工作。邮箱:yan040111@sina.cn。

**Abstract Objective:** To observe the curative effect of Bushen Yifei Decoction (补肾益肺方) in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of lung-kidney deficiency syndrome in stable stage complicated with osteoporosis. **Methods:** A total of 128 patients with COPD complicated with osteoporosis were divided into the observation group and the control group with random number table method, with 64 patients in each group. Finally, 122 patients completed the study, with 62 patients in the observation group and 60 patients in the control group. On the basis of basic treatment, the control group was treated with Chinese medicine placebo, and the observation group was treated with Bushen Yifei Decoction. After 3 months of treatment, the number of acute exacerbations, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, COPD patient self-assessment test (CAT) scores, bone mineral density, lung function [forced expiratory volume at 1 second (FEV1), percentage of forced expiratory volume at 1 second to expected value (FEV1%), percentage of forced expiratory volume at 1 second to forced vital capacity (FEV1/FVC)], 6-minute walking distance (6MWD), visual analogue scale (VAS) score for osteoporotic bone pain, bone metabolism biochemical markers [N-terminal peptide of type I collagen (PINP), serum  $\beta$  Gel degradation products ( $\beta$ -CTX) and 25-hydroxyvitamin D (25-OH-VD)] were observed in the two groups. **Results:** The number of acute exacerbations in the observation group was less than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, TCM syndrome score and CAT score of both groups were decreased, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of pulmonary function indexes in both groups were increased, and FEV1 and FEV1% in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). 6MWD in both groups was longer than that before treatment, and 6MWD in the observation group was longer than that in control group ( $P < 0.05$ ). VAS score in the observation group was lower than that before treatment, and lower than that in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The level of  $\beta$ -CTX in both groups was lower than that before treatment, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of PINP and 25-OH-VD in both groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). During drug treatment, neither group experienced any serious adverse reactions. **Conclusion:** Bushen Yifei Decoction can significantly reduce the number of acute exacerbations, relieve clinical symptoms, improve lung function indicators and bone metabolism level in treating COPD complicated with osteoporosis.

**Keywords** chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; Bushen Yifei Decoction; pulmonary function; bone metabolism

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是目前全球范围内的第四大致死性疾病,属于临床常见病,有明显的气流受限和呼吸道症状,临床以咳嗽、咳痰、呼吸困难为主要表现,其发病与气道和(或)肺泡异常有关,病程长、易复发,迁延难愈<sup>[1-2]</sup>。据统计,全球COPD的患病率为11.7%,我国COPD的总体患病率为8.6%,40岁以上人群的患病率为13.7%,COPD已成为与高

血压、糖尿病“等量齐观”的慢性疾病<sup>[3-4]</sup>。若不及时采取有效治疗措施可导致病情进一步发展,出现自发性气胸、慢性肺源性心脏病及呼吸衰竭等并发症,严重影响患者生活质量,且导致病死率增加。目前,西医认为,COPD的发生与机体自身因素、环境因素有关,如吸烟、空气污染等<sup>[5]</sup>。随着近年来空气污染加重,COPD发病率明显上升,对患者生命健康、生活

质量都产生较大影响。因COPD病程长,病情迁延不愈,部分患者难以长期坚持规范化治疗,导致并发症的发生甚至病情进一步加重。对此,针对COPD患者如何降低并发症发生率、防止病情进一步发展已成为临床研究的重要课题。骨质疏松症在COPD并发症中较为常见,有研究报道,与健康人群相比,COPD患者骨质疏松症发生率要高3~4倍<sup>[6]</sup>。徐丽敏等<sup>[7]</sup>研究表明,COPD患者中存在骨质疏松症者约占35.1%。但这并未引起患者及临床医师的足够重视,导致了最佳干预时机的错失<sup>[8]</sup>。

目前,西医以钙剂、维生素D及双膦酸盐类药物等作为治疗骨质疏松症的常用方案,其中双膦酸盐类药物为首选药物,此类药物对骨矿物质的亲和力较高,可阻断破骨细胞的关键酶,预防骨质疏松症并发骨折。补肾益肺方是上海中医药大学附属曙光医院肺病科张炜主任治疗COPD稳定期肺肾两虚证的经验方。本研究旨在探讨补肾益肺方联合西医基础疗法治疗COPD合并骨质疏松症的疗效,报道如下。

## 1 资料

### 1.1 样本量确定

根据EPI info软件计算临床研究病例数,设定标准差相等, $S_1=S_2=2.0$ ;参照文献<sup>[9]</sup>中样本量计算公式计算两组样本量,得病例总数为116例,观察组和对照组各58例,将10%的患者脱落率考虑在内,初步确定最终病例总数为128例,两组各64例。

### 1.2 随机方法

运用EPI info软件获取随机数字,制作随机分配卡装入密闭信封,按患者进入研究的序号,拆开号码相同的信封,按信封内卡片规定的编号给予相应治疗。

### 1.3 盲法设置

采用双盲的研究设计,用单模拟法制成双盲制剂。由盲底保管者制成随机数字表,并据此在研究药物外包装上标注编号,使之与随机号相对应。按双盲法研究相关规定严格执行盲底的保存、紧急情况个别病例揭盲及一、二级盲底揭盲。盲法实施过程中,结局指标由医生预约患者来院检测,填写临床病例观察表。

### 1.4 一般资料

纳入128例2023年1月至6月上海中医药大学附属曙光医院呼吸科门诊收治的COPD合并骨质疏松症患者。研究期间观察组脱落2例,对照组脱落4例,最终观察组完成研究62例,对照组完成研究60例。观察组男52例,女10例;平均年龄 $(62.4 \pm 4.6)$ 岁;平均病程 $(32.5 \pm 6.4)$ 个月。对照组男54例,女6例;平均年龄 $(61.3 \pm 3.8)$ 岁;平均病程 $(31.2 \pm 5.9)$ 个月。两组上述基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究由上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审核通过(批号:2023-1312-79-01)。

### 1.5 诊断标准

COPD诊断与分期参照《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022版)》<sup>[1]</sup>的相关诊断、分期标准,中医参照《中医内科学》<sup>[10]</sup>中肺胀肺肾两虚证的辨证标准。骨质疏松症的诊断标准参照《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》<sup>[11]</sup>的相关诊断标准,即骨密度测定低于正常人平均骨量的2.5SD(标准差值)。

### 1.6 纳入与排除标准

纳入标准:①符合上述诊断标准;②入院前7d内未应用过其他中药治疗;③年龄45~80岁。

排除标准:①近6个月有手术或创伤史者;②其他呼吸系统疾病患者;③对本研究所用药物过敏者;④妊娠或哺乳期女性;⑤合并心肝肾等重要脏器原发性疾病或造血系统疾病者,有精神疾病者;⑥痛风、类风湿关节炎及多发性骨髓瘤等引起的骨质疏松症;⑦骨质疏松症骨折患者;⑧2周内服用过治疗骨质疏松症的药物者;⑨近3个月内参加过其他临床随机对照试验者;⑩依从性差者。

### 1.7 剔除和脱落标准

剔除标准:不符合上述纳入标准者;纳入后未严格遵医嘱用药者;用药期间出现严重过敏反应者。

脱落标准:特殊生理变化、发生严重并发症等需停止研究者;未按规定治疗方案进行治疗者。

### 1.8 中止标准

用药期间出现严重不良反应者,应立即中止

试验。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

两组患者均于入组7 d后开始治疗,疗程为3个月。

#### 2.1.1 对照组

参考《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022版)》<sup>[1]</sup>、《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》<sup>[11]</sup>相关内容给予基础治疗。

稳定期:予乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂(欧乐欣,葛兰素史克,进口药品注册标准JX20160112,62.5/25 μg)吸入,每日1次,每次1吸;予阿仑膦酸钠片(福善美,默克制药,进口药品注册证号H20130241,每片70 mg),每周1次,每次1片,口服。

急性加重期:停用稳定期治疗,并给予对症治疗。记录每位患者在治疗期间发生的急性加重次数。

同时给予中药颗粒安慰剂治疗(含有10%的补肾益肺方药物),1包/次,日2次,饭后0.5 h温热水冲服。

#### 2.1.2 观察组

在对照组基础治疗上,给予补肾益肺方颗粒剂(组成:生地黄30 g,五味子12 g,山萸肉12 g,淫羊藿10 g,怀牛膝10 g,女贞子9 g,菟丝子9 g),1包/次,日

2次,饭后0.5 h温热水冲服。

### 2.2 观察指标

#### 2.2.1 主要结局指标

治疗结束后统计治疗期间患者的急性加重次数。

#### 2.2.2 临床症状

COPD患者自我评估测试(CAT)<sup>[12]</sup>:治疗前、后以CAT问卷对患者症状进行评估。

中医证候积分:依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[13]</sup>拟定,主症、次症评估内容及评分标准见表1、表2。

#### 2.2.3 骨密度

治疗前、后以双能X线骨密度仪(型号:MEDIX-DR,法国MEDILINK公司生产)检测患者第1腰椎~第4腰椎骨密度值,连续测量2次取平均值。

#### 2.2.4 肺功能

治疗前、后以肺功能测试仪[型号LUD-V3,品源医疗(江苏)有限公司生产]测定第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)。

#### 2.2.5 6 min行走距离(6MWD)<sup>[14]</sup>

在长30 m的走廊上要求患者以最快速度往返行

表1 慢性阻塞性肺疾病主症分级量化表

症状	分级			
	正常(0分)	轻(2分)	中(4分)	重(6分)
咳嗽	无	白天偶咳嗽	白天频繁咳嗽或夜里偶咳	昼夜阵咳或咳嗽频繁,严重影响休息
咳痰	无	10~50 mL/d	>50 mL/d但≤100 mL/d	>100 mL/d
喘息	无	偶发	喘息日夜可见,对日常活动及睡眠有一定影响	喘息不能平卧,对日常活动及睡眠有严重影响
哮鸣	无	偶见	散在	满布
气短	无	活动后气短	稍动后气短	平素亦气短

表2 慢性阻塞性肺疾病次症分级量化表

症状	分级			
	正常(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
神疲	无	偶有	神疲感频现,但对工作无明显影响	神疲明显,严重影响生活和工作
乏力	无	偶有	频有	持续
自汗	无	偶有	活动后即出	稍活动后即出
腰膝酸软	无	偶有	频有	持续
易感冒	无	一年2次	每3个月一次	每月均有发生

走,记录6MWD,若患者行走期间出现胸闷、头晕及呼吸困难则应立即终止试验。治疗前、后各检测一次。

### 2.2.6 视觉模拟评分法(VAS)评分

治疗前、后以VAS评估患者疼痛程度,0分代表无痛,10代表最痛,患者根据自身疼痛程度计分。

### 2.2.7 骨代谢生化标志物

治疗前、后采用酶联免疫法测定骨代谢生化标志物:I型原胶原N端前肽(PINP)、血清 $\beta$ 胶原降解产物( $\beta$ -CTX)、25-羟基维生素D(25-OH-VD)。

## 2.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 $t$ 检验作组间比较;若不符合正态分布则以中位数(四分位距离)表示,运用秩和检验作组间比较。运用非参数检验对计数资料进行组间比较。统计检验均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

## 3 结果

### 3.1 两组急性加重次数比较

观察组、对照组治疗期间急性加重次数分别为0次、1次,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3.2 两组中医证候积分、CAT评分比较

治疗后,两组中医证候积分、CAT评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

### 3.3 两组骨密度比较

治疗前后,两组骨密度值组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

### 3.4 两组肺功能指标比较

治疗后,两组FEV1、FEV1/FVC%、FEV1%均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且观察组FEV1、FEV1%高于对照组( $P<0.05$ ),见表5。

### 3.5 两组6MWD比较

治疗后,两组6MWD均长于治疗前( $P<0.05$ ),且观察组长于对照组( $P<0.05$ ),见表6。

### 3.6 两组骨质疏松骨痛VAS评分比较

治疗后,观察组VAS评分较治疗前降低( $P<0.05$ ),且低于对照组( $P<0.05$ )。见表7。

### 3.7 两组骨质疏松骨代谢生化标志物比较

治疗后,两组 $\beta$ -CTX水平均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ );两组PINP、25-OH-VD水平均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。见表8。

### 3.8 安全性比较

研究期间,两组血尿粪常规、心电图、肝肾功能、胸片等检查均未见明显异常,且未发生严重不良反应事件。

## 4 讨论

骨质疏松症是COPD患者常见的肺外并发症。有研究表明,老年COPD患者大多合并骨质疏松症,

表3 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者中医证候积分、CAT评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	中医证候积分	$t$ 值	$P$ 值	CAT评分	$t$ 值	$P$ 值
观察组	62	治疗前	34.52 ± 1.27	18.23	0.01	31.24 ± 2.25	20.48	<0.001
		治疗后	18.23 ± 1.59*			13.19 ± 1.32*		
对照组	60	治疗前	32.78 ± 1.54	16.42	0.02	30.43 ± 2.33	18.21	<0.001
		治疗后	26.78 ± 1.85			21.14 ± 1.12		

注:CAT为慢性阻塞性肺疾病患者自我评估测试。与对照组治疗后相比,\* $P<0.05$ 。

表4 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者骨密度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	骨密度值	$t$ 值	$P$ 值
观察组	62	治疗前	0.57 ± 0.07	2.34	0.42
		治疗后	0.59 ± 0.16		
对照组	60	治疗前	0.58 ± 0.09	1.22	0.48
		治疗后	0.58 ± 0.15		

但在临床中易被漏诊<sup>[15]</sup>。COPD患者长时间处于缺氧状态,骨质的正常吸收与代谢受到影响,导致骨质疏松症的发病风险上升。此外,COPD患者因长期活动量少,体质逐渐变差;日常外出活动较少,影响机体对钙的吸收,导致骨质疏松症发生率增加<sup>[16]</sup>。有研究表明,糖皮质激素冲击治疗COPD也可导致骨质疏松症发生率增加<sup>[17]</sup>。

为防止病情进一步发展,临床应及早诊断治疗,

本研究所用西医基础治疗药物为双膦酸盐类药物阿仑膦酸钠。杜春莹等<sup>[18]</sup>报道,以双膦酸盐类药物治疗绝经后妇女骨质疏松症效果显著;陈菲菲等<sup>[19]</sup>研究表明,阿仑膦酸钠对糖皮质激素导致的股骨头坏死有较好的预防作用;Shen等<sup>[20]</sup>研究证实,针对COPD合并骨质疏松症患者以双膦酸盐类药物、钙剂及维生素D联合治疗可取得满意效果。

COPD属中医学中肺胀、喘证等范畴,有关该病

表5 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	FEV1/L	t值	P值	FEV1/FVC%	t值	P值	FEV1%	t值	P值
观察组	62	治疗前	1.11 ± 0.22	12.22	0.01	38.13 ± 2.00	15.32	<0.001	39.45 ± 2.35	10.13	0.01
		治疗后	1.58 ± 0.18*			49.09 ± 2.28			48.32 ± 1.44*		
对照组	60	治疗前	1.09 ± 0.17	11.55	0.01	39.27 ± 1.48	14.22	0.01	38.78 ± 2.44	8.23	0.01
		治疗后	1.33 ± 0.16			46.08 ± 1.88			42.56 ± 1.57		

注:FEV1为第1秒用力呼气容积,FEV1/FVC为第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比,FEV1%为第1秒用力呼气容积占预计值的百分比。

与对照组治疗后相比,\*P<0.05。

表6 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者6 min行走距离(6MWD)比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	6MWD	t值	P值
观察组	62	治疗前	158.24 ± 5.86	23.22	<0.001
		治疗后	243.22 ± 9.12*		
对照组	60	治疗前	160.15 ± 7.72	19.52	<0.001
		治疗后	202.34 ± 8.22		

注:与对照组治疗后相比,\*P<0.05。

表7 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者骨质疏松骨痛视觉模拟评分法(VAS)评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	VAS评分	t值	P值
观察组	62	治疗前	6.88 ± 1.74	13.22	0.01
		治疗后	3.54 ± 1.38*		
对照组	60	治疗前	6.76 ± 1.98	1.34	0.34
		治疗后	6.08 ± 1.71		

注:与对照组治疗后相比,\*P<0.05。

表8 两组慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者骨代谢情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PINP	t值	P值	β-CTX	t值	P值	25-OH-VD	t值	P值
观察组	62	治疗前	47.23 ± 5.58	10.23	<0.001	0.86 ± 0.22	9.23	<0.001	10.34 ± 3.12	12.24	<0.001
		治疗后	60.23 ± 4.59*			0.37 ± 0.08*			18.32 ± 2.15*		
对照组	60	治疗前	46.74 ± 6.21	9.44	<0.001	0.84 ± 0.17	8.34	<0.001	9.97 ± 2.85	11.05	<0.001
		治疗后	52.23 ± 5.11			0.58 ± 0.11			14.67 ± 1.94		

注:PINP为I型胶原N端前肽,β-CTX为血清β胶联降解产物,25-OH-VD为25-羟基维生素D。

与对照组治疗后相比,\*P<0.05。

的最早记载见于《灵枢·胀论》:“肺胀者,虚满而喘咳。”可见本病多因久病肺虚,痰浊瘀滞,肺气胀满不能敛降,复感外邪发作,引发喘息、咳嗽痰多、胸部胀满等症状。COPD属本虚标实之证,本虚以肾虚为主,标实以伏火、停痰、瘀血为主。肾虚摄纳无权,肺胀满不能敛降,肾气无所归,肺气亏虚、痰瘀阻肺、久病及肾是发病的中心环节,肺气亏虚是发病之本<sup>[21]</sup>,肺气亏虚,卫外正气不足,邪气内侵,肺脏宣发肃降失常,进而肺气壅结胀满,导致肺胀<sup>[22]</sup>。简言之,COPD病程较长,病变部位首先在肺,经病日久,反复发作,肾脏受累,故COPD稳定期以肺肾两虚为常见证型。

针对COPD稳定期肺肾两虚的病机,本研究用张炜主任经验方补肾益肺方为基础加减。补肾益肺方由生地黄、女贞子、五味子、淫羊藿、菟丝子、怀牛膝及山萸肉组成。方中生地黄为君,有滋阴补肾、清虚热之功;女贞子、山萸肉、怀牛膝为臣药,有滋补肝肾作用,可助君药增强补肾功效;以菟丝子、淫羊藿为佐,可固精、强筋骨,有阳中求阴之意;五味子为使药,可补肾敛肺,有纳气定喘之效。诸药配伍,共奏补肾益肺之效。同时,肾主骨,可以通过补肾益肺的治法,期金水相生,从而改善COPD患者骨质疏松的症情。

骨代谢异常与骨质疏松症的发生发展密切相关,其参与了破骨细胞与成骨细胞完成骨质吸收、骨质形成过程。当破骨细胞作用增强,成骨细胞作用减弱,可引起骨量减少,引发骨质疏松,临床可通过相关骨代谢标志物来体现这种转换过程<sup>[23]</sup>。PINP为一种可反映机体新合成I型胶原蛋白含量的骨质形成标志物, $\beta$ 胶原特殊序列为I型胶原蛋白羧基端降解产物,可反映骨质吸收程度<sup>[24-25]</sup>。25-OH-VD为机体中维生素D的主要储存形式,反映人体维生素D含量,可作为诊断骨质疏松的重要指标。有研究报道,骨质疏松症患者血清PINP水平明显偏低,同时该指标水平与股骨、颈骨密度呈正相关,提示骨质疏松症患者合成胶原及骨质形成均减少,成骨细胞功能衰退<sup>[26]</sup>。由此可见,PINP在骨质疏松症诊断中具有较高的敏感性、特异性,可用于判断骨质疏松症

的发生及治疗效果<sup>[27]</sup>。 $\beta$ -CTX为代谢性骨病的有效标志物<sup>[28]</sup>,其表达水平可反映破骨细胞的骨质吸收活性<sup>[29-30]</sup>。

本研究结果显示,治疗后观察组PINP、25-OH-VD水平均高于对照组, $\beta$ -CTX水平低于对照组,说明补肾益肺方可提高COPD合并骨质疏松症患者成骨细胞活性,改善骨代谢能力。而两组的骨密度均在治疗前后无明显差异,考虑为3个月的观察期限较短,骨密度的变化尚未产生统计学差异,后续的临床研究可增加治疗时间进一步观察。

本研究中观察组治疗期间急性加重次数少于对照组,患者临床症状、肺功能指标、骨质疏松症所致骨痛的改善均较对照组明显,表明补肾益肺方联合西医基础治疗COPD合并骨质疏松症,可明显减少患者的急性加重次数,改善临床症状及肺功能,缓解骨质疏松症带来的骨痛症状,值得临床推广及进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022版)[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(10): 1117-1128.
- [2] BAKER J M, PACE H A, LADESICH J B, et al. Evaluation of the impact of corticosteroid dose on the incidence of hyperglycemia in hospitalized patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Hosp Pharm, 2016, 51(4): 296-304.
- [3] LIU S N, ZHAO Q H, LI W S, et al. The cost-effectiveness of pulmonary rehabilitation for COPD in different settings: a systematic review[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2021, 19(3): 313-324.
- [4] WANG C, XU J Y, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [5] 朱琳琳, 陈晓宏. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症相关性研究现状[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(9): 709-712.
- [6] 王淑妮, 李文君, 田佳, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并贫血

- 研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 895-898.
- [7] 徐丽敏, 方昌全, 麦辉, 等. 唑来膦酸治疗慢阻肺患者骨质疏松症的疗效及对OPG、RANKL表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2022, 8(7): 1077-1079, 1085.
- [8] 常小红, 王莉, 谢加利. 老年男性COPD合并骨质疏松症的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(7): 1332-1334.
- [9] 刘勖. 临床试验设计与数据处理(四)[J]. 疑难病杂志, 2003, 2(1): 55-57.
- [10] 胡鸿毅, 方祝元, 吴伟. 中医内科学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 98-102.
- [11] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会, 中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(10): 865-885.
- [12] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 56-58.
- [14] AST Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [15] WATANABE R, TAI N, HIRANO J, et al. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Osteoporosis Int, 2018, 29(3): 615-623.
- [16] 朱峥, 高秋静. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(2): 355-357.
- [17] 杨生岳, 戴胜归, 冯恩志. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管病的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(3): 81-83.
- [18] 杜春莹, 胡肇衡, 陈玲, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1): 22-25.
- [19] 陈菲菲, 管弦乐, 陆道敏, 等. 金乌健骨胶囊联合阿仑膦酸钠治疗糖皮质激素性骨质疏松临床疗效观察[J]. 微量元素与健康研究, 2023, 40(1): 9-11.
- [20] SHEN Y Y, HUANG X, WU J Y, et al. The global burden of osteoporosis, low bone mass, and its related fracture in 204 countries and territories, 1990—2019 [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 882241.
- [21] 姚婧, 陈凯, 吴颖昕, 等. 参蛤定喘方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(12): 1337-1342.
- [22] 程晓雨, 潘禹硕, 曲妮妮. 曲妮妮治疗慢性阻塞性肺疾病用药规律[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(6): 724-730.
- [23] 孙剑, 裘敏蕾, 何永淮. 金天格胶囊治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(7): 19-21.
- [24] 李鹏, 刘羽, 胡泊, 等. 补肾健膝汤联合依降钙素对膝骨关节炎合并骨质疏松症患者疗效、血清骨钙素和I型胶原羧基末端交联肽的影响[J]. 新中医, 2019, 51(2): 155-159.
- [25] KREGE J H, LANE N E, HARRIS J M, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2014, 25(9): 2159-2171.
- [26] 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疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [27] 朱汉民. 骨代谢实验室诊断进展[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(5): 277-280.
- [28] CHEN P Q, SATTERWHITE J H, LICATA A A, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(6): 962-970.
- [29] 廖二元, 曹旭. 湘雅代谢性骨病学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 184-186.
- [30] 刘忠厚. 骨内科学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 351-352.