

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

運動復健對慢性阻塞性肺病患者活動能力，發炎反應，骨質健康狀況及生活品質之影響及 n-3 脂肪酸補充介入之效應

研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型

計畫編號：NSC 100-2320-B-040-015-

執行期間：100 年 08 月 01 日至 101 年 07 月 31 日

執行單位：中山醫學大學營養學系(所)

計畫主持人：林以勤

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：李月玲
碩士班研究生-兼任助理人員：鄭家園

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 101 年 10 月 31 日

中文摘要：骨質疏鬆是慢性阻塞性肺病(COPD)患者常見的合併疾病之一。本計畫擬延續前一年度之一年期計畫，探討進行到院或在家運動復健兩模式對於 COPD 患者活動能力、肺功能、骨質健康狀況及生活品質指標之效果進行探討。研究以中山醫學大學附設醫學中心胸腔內科門診之 COPD 患者為對象，進行骨密度/體組成及活動能力檢測，並收集檢體及問卷資料以了解 COPD 患者在骨質健康狀況、發炎反應指標及活動量等方面之差異；此外以 n-3 不飽和脂肪酸(EPA+DHA)補充或安慰劑對參與運動復健之 COPD 病患隨機介入，並於期間不同時間點收集受試者的各項資料進行比較。分析結果顯示，COPD 患者經過三個月運動復健及魚油補充介入後在肺功能指標及活動能力指標 6MWD 皆有上升之趨勢；此變化趨勢與受試者之基線特質有相關性。基線之受體組織百分比與 6MWD 改變程度具有顯著正向關聯；而肺功能的改變與基線時較好的腰椎骨量或骨密度具有正向關聯，並與基線之發炎指標濃度具有負向關聯。

中文關鍵詞：慢性阻塞性肺病，肺部復健，骨密度，肺功能，n-3 不飽和脂肪酸

英文摘要：Osteoporosis is not uncommon in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This project is proposed to assess the effects of hospital- vs. home-based exercise rehabilitation on systemic inflammation, pulmonary function, bone health status, physical performance, and quality of life among patients with COPD, and to intervene with omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation to explore the effects on COPD patients engaged in exercise rehabilitation. COPD patients were recruited through outpatient clinic at CMSUH, and data on bone health status, physical performance, quality of life and systemic inflammation indicators as well were collected. COPD patients were randomized into experimental (supplemented with EPA plus DHA) or placebo group upon the initiation of their participation in the home-based exercise rehabilitation program. Data were collected at 3 and 6 months after the initiation of intervention. The results showed that positive changes with statistical or borderline significance in lung function parameters and 6-minute walking distance were observed after 3 months of pulmonary rehabilitation

and n-3 fatty acid supplementation. The baseline levels of BMD and BMC at lumbar spine positively related to the improvement in lung function, whereas baseline plasma levels of inflammatory markers (Hs-CRP and IL-6) significantly inversely related to the change in lung function. The improvement in 6MWD was positively associated with the level of percent fat-free mass at baseline.

英文關鍵詞： COPD, pulmonary rehabilitation, bone mineral density, lung function, n-3 polyunsaturated fatty acids

運動復健對慢性阻塞性肺病患者活動能力，發炎反應，骨質健康狀況及
生活品質之影響及n-3脂肪酸補充介入之效應

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 100-2320-B-040 -015-

執行期間：100年08月01日至101年07月31日

執行機構及系所：中山醫學大學營養學系

計畫主持人：林以勤

共同主持人：

計畫參與人員：吳子卿、葉姝蘭、陳珮瑩、鄭家困、李月玲

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

中 華 民 國 101 年 10 月 31 日

前言

骨質疏鬆症和 COPD 皆為老年人中常見的多因子(multiple causes)疾病；引起骨質疏鬆的危險因子包括年齡、遺傳、內分泌、飲食營養攝取、體能活動、藥物使用、生活型態等。隨著台灣逐漸邁向高齡化社會，近幾年骨質疏鬆症的相關研究也逐漸引起重視。由於我國目前健保政策為發生骨折後才給付 DXA 檢測的費用，因此無論是原發性或續發性的骨質疏鬆症，試圖利用健保資料庫推算骨質疏鬆症仍有可能因無法找出潛在性尚未發生骨折、但已達到骨質疏鬆程度的個案而造成低估的情形。而骨質疏鬆與 COPD 間具有共同的危險因子，又 COPD 患者尚可能因肺功能惡化、呼吸困難、全身性發炎反應等病理改變或是治療所使用的 GCs 類藥物而成為續發性骨質疏鬆的高危險群；骨質疏鬆是慢性呼吸道阻塞性疾病患者常見的合併症之一，且隨著病程的發展，腰椎或髖骨骨折的發生率也隨之提高 [Nishimura *et al.*, 1993; McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 1999; Brousse *et al.*, 2001; Biskobing, 2002; Katsura and Kida, 2002]。根據研究調查發現，約有 35~72% 的 COPD 患者有骨質不足 (osteopenia) 情形，且有 36~60% 的 COPD 患者已達骨質疏鬆 (osteoporosis) 程度 [Iqbal *et al.*, 1999; Incalzi *et al.*, 2000]。另外，長期使用糖皮質類固醇藥物治療的氣喘患者，其骨質下降的程度高達 28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]。許多研究和分析結果顯示包含體能運動、日常生活活動訓練、營養諮詢和心理支持等多面向的肺部復健以及規律的體能活動等雖無法逆轉患者呼吸道氣流阻塞的情況，但在減緩 COPD 患者不適症狀、改善生活品質、減少惡化甚或降低死亡率的重要照護策略之一。然而進行運動復健是否亦有助於改善 COPD 患者的骨質健康狀況則缺乏相關研究證據。

研究目的

本計畫旨在了解 COPD 患者進行肺部(運動)復健對其發炎反應狀況和骨質健康狀況的影響，並給予 omega-3 脂肪酸的介入(intervention)，以確診為 COPD 之門診病患為對象，收集體檢(含骨密度檢測)、24-小時飲食回顧(24-hour diet recall)和飲食頻率與生活型態因子問卷資料和血液樣本進行分析，以了解 COPD 患者的發炎反應指標、抗發炎營養素攝取狀況、以及血中抗發炎營養素指標與其活動能力和骨骼健康狀況之相關性，並與健康對照組進行比較。此外並以 n-3 LCPUFAs 的補充配合肺部復建運動，以探討肺部復建運動及/或 n-3 LCPUFAs 對於 COPD 患者活動能力、急性惡化發生頻率、健康相關生活品質以及骨質健康狀況的改善情形。

文獻探討

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一種由於呼吸道對於吸入之煙霧或微粒產生發炎性反應，致使病患因氣管黏膜分泌過多黏液、呼吸道氣流不順、呼吸困難等而有長期咳嗽、多痰等症狀之疾病，好發於中老年人。隨著病程發展及病況加劇，患者除呼吸系統功能失調之外，還會出現其他器官和組織功能改變，如肌肉無力、活動能力下降、右心室衰竭等而顯著影響生活品質 [Jorgensen *et al.*, 2007]。根據台大郭壽雄教授以 2003 年健保碼抽樣調查發現，台灣地區 COPD 盛行率為 6.77%，而國內 40 歲以上成人罹患 COPD 的比率高達 16% (郭，2004)。1999 年台灣 COPD 的死亡率為每十萬人口中有 7.36 人 [Kuo *et al.*, 2005]。98 年度健保局資料統計發現國內共有七十四萬六千七百餘人因 COPD 而就醫及住院治療，總醫療支出將近四十億元 (中央健康保險局，2009)。1990 年 COPD 為全球死因第六位，且隨著吸菸率上升及各國的人口變化，預估到 2020 年時將晉升為全球死因第三位 [Murray and Lopez, 1997; Lopez *et al.*, 2006]。在 2000 年全球有 270 萬人死於 COPD，其中有一半以上發生在亞太地區，並預估未來對於社會及經濟的負擔將持續增加 [Murray and Lopez, 1997; Tan, 2011]。COPD 除了造成患者呼吸喘鳴等身體不適外，也可能進一步影響患者的情緒、社會功能角色、日常活動及娛樂消遣等生活品質相關因子，甚至造成憂鬱症 [McSweeney *et al.*, 1982]。

骨質疏鬆 (osteoporosis) 是一種全身性的骨骼疾病，其特徵是骨組織的微結構破壞進而造成低骨量，增加骨骼的易脆性及骨折發生的風險，特別是在髖骨、腰椎骨及前臂遠端腕骨 [Anonymous, 1993; Heaney, 1998]。根據世界衛生組織於 1994 年所公布的成年人骨質疏鬆症定義為『一種因骨量減少或骨密度降低造成骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並明顯增加骨折風險』 (WHO, 1994)。從 1996-2000 年的健保資料分析發現國人髖骨骨折的比率位居全華人地區之冠，且發生髖骨骨折的老人一年內死亡率女性佔 15%，男性則佔 22%，顯示骨質疏鬆對國人健康具有相當重大的影響

[Chie *et al.*, 2004]。發生髖骨骨折的病人在急性醫療期的花費至少 10 萬元，且國內每年因骨質疏鬆症引起髖骨骨折而開刀的醫療支出就耗費 10 億元以上，後續的醫療照護及社會資源估計耗費 30 億元〈中華民國骨質疏鬆學會〉。在美國每年也約有一百五十萬人因骨質疏鬆而發生骨折，醫療花費約佔 130 億美元。隨著全球人口的壽命延長，骨質疏鬆和骨質疏鬆性骨折將成為未來一個重大的衛生醫療問題 [Hurley and Khosla, 1997]。

呼吸道阻塞性疾病不僅影響呼吸道功能，也會造成活動力減少、右心室衰竭及降低生活品質。嚴重 COPD 患者常有惡病質 (cachexia) 情形發生，由於肌肉使用減少造成骨骼肌消耗而更顯虛弱，且也使病人發生骨質疏鬆、憂鬱及慢性貧血的機率增加 [Gel'tser *et al.*, 2000; Bon *et al.*, 2010; Cazzola *et al.*, 2010]。骨質疏鬆是慢性呼吸道阻塞性疾病患者常見的合併症之一，且隨著病程的發展，腰椎或髖骨骨折的發生率也隨之提高 [Nishimura *et al.*, 1993; McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 1999; Brousse *et al.*, 2001; Biskobing, 2002; Katsura and Kida, 2002]。根據研究調查發現，約有 35~72% 的 COPD 患者有骨質不足 (osteopenia) 情形，且有 36~60% 的 COPD 患者已達骨質疏鬆 (osteoporosis) 程度 [Iqbal *et al.*, 1999; Incalzi *et al.*, 2000]。另外，長期使用糖皮質類固醇藥物治療的氣喘患者，其骨質下降的程度高達 28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]。

目前認為造成慢性呼吸道阻塞性疾病患者骨質流失的危險因子包括：(1) 抽菸；(2) 維生素 D 缺乏；(3) 體重減輕及骨骼肌減少；(4) 使用糖皮質類固醇藥物；(5) 性腺低下；在上述危險因子中，糖皮質類固醇藥物是導致續發性骨質疏鬆最常見的原因。長期使用糖皮質類固醇的患者中高達 90% 有明顯的骨質流失並增加骨折的風險 [Ledford *et al.*, 1998; Laan *et al.*, 1999; Zaqqa and Jackson, 1999]。相較於只使用支氣管擴張劑的 COPD 患者，使用口服性糖皮質類固醇治療的患者其 T-score 明顯較低，且骨折發生率明顯較高 [McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999]。吸入型糖皮質類固醇藥物雖然可以減少口服性糖皮質類固醇藥物所造成的全身性影響，但目前許多研究發現使用吸入性類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，其腰椎骨密度有明顯較低的情形，仍可能造成骨質疏鬆而增加骨折風險 [Luengo *et al.*, 1991; Wolff *et al.*, 1991; Packe *et al.*, 1992; Ip *et al.*, 1994; Marystone *et al.*, 1995; Toogood *et al.*, 1995; McEvoy *et al.*, 1998; Goldstein *et al.*, 1999; Dam *et al.*, 2010]。

COPD 患者由於呼吸道氣流受阻，隨著病程演進而出現呼吸困難 (dyspnea) 加上肌肉虛弱無力等而有活動量下降的情形；然而缺乏體能活動不僅是造成骨質流失引發骨質疏鬆的獨立危險因子，也可能增加發炎反應 [Garcia-Aymerich *et al.*, 2009; Watz *et al.*, 2009]，進而使患者因引發其他合併症而變得更加虛弱無力，影響生活品質甚至增加死亡率。根據 Bahadori 與 FitzGerald 針對 COPD 發生 exacerbation 的危險因子進行系統性回顧後，發現除了長期依賴氧氣治療、健康狀況不佳、以及健康相關生活品質不佳等因素之外，缺乏規律體能活動亦為造成 exacerbation 的危險因子之一 [Bahadori and FitzGerald, 2007]；復健有助於減少惡化發生的次數以及住院天數 [Griffiths *et al.*, 2000]。Chavannes 等在 2002 年發表的一項系統性回顧中指出，對於輕度至中度的 COPD 患者，體能活動可能藉由改善患者的體適能而增加其運動耐受度 [Chavannes *et al.*, 2002]。Lacasse 等指出體能活動訓練可以提昇 COPD 患者對運動的耐受度及健康相關生活品質 [Lacasse *et al.*, 2004]；而根據 2009 年的 Cochrane Review 以六項獨立研究的資料整合分析後顯示肺部復健 (pulmonary rehabilitation) 運動對於患者的住院次數、治療需求、死亡率、以及健康相關生活品質指標 (呼吸困難、疲勞感、情緒和主控感)、聖喬治呼吸問卷等方面都具有顯著的效果 [Puhan *et al.*, 2009]。一項以 18 名 COPD 患者進行為期 12 週的漸進式肺部復健訓練 (間歇式自行車 + 手臂重量訓練 + ADL 功能訓練) 對於患者在復健運動時和之後的自行車運動耐受時間和步行測試的距離都有顯著提昇，患者的肌肉量也顯著增加，心跳速率亦明顯下降 [van Helvoort *et al.*, 2010]。對於 COPD 患者，低度至中強度的運動訓練雖無法改善其呼吸道阻塞的情況，但在改善其呼吸困難、生活品質、生活活動功能、減少惡化發生及/或住院天數甚至死亡率等皆可達一定效果 [Garcia-Aymerich *et al.*, 2006; Larson, 2007; Seemungal *et al.*, 2009; Bourbeau, 2010]。Cooper 認為著重腿部運動訓練的肺部復健可以破除體能失調與肺功能不佳之間的惡性循環 [Cooper, 2009]；然而對於 COPD 患者而言，能夠持續性地進行復健運動可能更為重要；無法長期持續復健可能使患者的運動能力和生活品質在一年內逐漸下降到先前的狀態，而生活品質方面更可能較先前惡化 [Griffiths *et al.*, 2000]。

在人類的一些觀察性研究中，Corwin 等分析美國 NHANES III 的資料，發現飽和脂肪酸的攝取與髖骨的骨密度具有負相關性，尤以在 50 歲以下男性為顯著 [Corwin *et al.*, 2006]。Högström 等以 78 名健康年輕男性為對象，分析發現血清中 n-3 PUFAs 的濃度與全身平均和腰椎骨密度及 6 年的腰椎骨密度

改變量成正相關，且以 DHA 的濃度效應為明顯[Hogstrom *et al.*, 2007]。Weiss 等以 Rancho Bernado 研究資料分析發現，飲食中較高的 n-6/n-3 比值與較低的老年男女性髖骨骨密度有關[Weiss *et al.*, 2005]。由於 n-3 LCPUFAs 的抗發炎特性，一般認為對於慢性阻塞性肺病患者應有益處[Smit *et al.*, 1999; Romieu and Trenga, 2001; Galli and Calder, 2009]。由 NHANES I 和 Honolulu Heart Program 的資料分析顯示較高的魚類攝取量與較好的 FEV1 具有顯著正相關性[Schwartz and Weiss, 1994; Sharp *et al.*, 1994]。在荷蘭一項世代研究中，以飲食頻率問卷資料分析 13820 位個案的飲食脂質攝取狀況，發現較高的 n-3 PUFAs 攝取對於氣喘或 COPD 的症狀似乎不具保護效應，而較高的 n-6 PUFAs 攝取則與 FEV1 顯著下降有關[McKeever *et al.*, 2008]。然而日本一項以 278 位 COPD 患者和 340 位健康社區民眾為對象的病例對照研究並以飲食頻率問卷推算分析飲食中異黃酮和 PUFAs 攝取量，結果則顯示 COPD 患者在 n-3 和 n-6 PUFAs 攝取量均顯著低於健康對照組，而較高的 PUFAs 以及 n-6 PUFAs 攝取量與 COPD 發生的危險性和呼吸困難的症狀具有顯著反向關聯[Hirayama *et al.*, 2010]。雖然 n-3 LCPUFAs 對於其他發炎性疾病如風濕性關節炎、紅斑性狼瘡等具有減緩改善的效果[Galli and Calder, 2009; Maggio *et al.*, 2009]，然而在肺功能方面或 COPD 等阻塞性呼吸道疾病的相關研究數量較少，且多以飲食攝取頻率評估攝取狀況，因此仍有待介入型研究的結果提供較明確且較高強度的證據。

研究方法

研究對象

本研究以中山醫學大學附設醫學中心胸腔內科門診之 COPD 患者為對象，進行各項檢測並收集檢體及問卷資料以了解 COPD 患者在骨密度/骨代謝指標、發炎反應指標及活動能力等方面之狀況。同意參與在家復健計畫之個案則給予 n-3 LCPUFAs 或安慰劑之補充。補充劑為 GMP 藥廠品牌之魚油軟膠囊，補充劑量為 EPA 720mg/日+DHA 480 mg/日；安慰劑組則給予橄欖油製成之軟膠囊，於個案每次回診時提供次三個月所需之補充劑或安慰劑。

參與在家復健之受試者需先經復健科主治醫師(本計畫協同主持人)及復健師指導運動的方式、頻率及安全注意事項，並由研究人員指導運動記錄表格填寫方式及注意事項；運動方式為每週三次、每次 30 分鐘的步行或騎自行車。研究人員每兩週以電話聯繫受試者了解運動復健及補充劑食用情形，並提醒受試者填寫記錄表格並於每四週寄回給研究人員進行整理分析。受試者運動復健以三個月(12 週)為一階段。

運動復健紀錄表格包含肺部復健運動及呼吸練習兩項。分析時是以計算受試者在兩大項目中個別積分：

1.肺部復健運動積分；運動項目種類包括步行、伸展運動、騎腳踏車及其他，每個種類皆有運動持續時間可供受試者勾選，其持續時間分為 10 分以下、達 10 分但未滿 20 分、達 20 分但未滿 30 分、30 分以上，其當日每種運動項目時間是可以累加的，而當受試者在勾選持續時間所得到的積分分別為 1、2、3、4 分，最後這四種運動項目各別的積分再進行累加而得到肺部復健運動積分。

2.呼吸練習積分標準；肺部復健呼吸訓練包括噉嘴式呼吸及腹式呼吸，請受試者依其每日是否有進行該項呼吸練習在計錄表單勾選，只要當日練習其中一種呼吸訓練達五分鐘即可得到積分 1 分，若兩種皆有訓練則一日可得積分 2 分。

排除條件及試驗終止

除 COPD 之外尚有其他可能導致續發性骨質疏鬆之疾病、以往曾有骨折史、女性於最近五-十年間停經或曾使用荷爾蒙替代療法。如個案於試驗進行期間因發生急性惡化(acute exacerbation)而無意願繼續參與或有骨折之情形，則提早終止對該個案之介入試驗。

人體測量

體檢當天請個案穿著簡便舒適衣物，以電子身高體重計稱量個案脫鞋之身高及著輕便衣物時之體重，並分別記錄至小數點以下一位(0.1 公分及 0.1 公斤)。電子身高體重計每日施測前由工作人員先行校正。身體質量指數定義為身高(以公尺為單位)除以體重(以公斤為單位)之平方，由事後以個案測量所得之身高和體重計算之。

腰臀圍是評估個人軀幹體脂肪分佈狀況最簡便的方法之一。個案之腰圍以肋骨下方尖突至腸骨脊(ilial crest)間之中點測量水平周長，臀圍則以臀部最凸點測量水平周長。測量結果記錄至小數點以下一

位(0.1 公分)。腰臀比值則以個案測量所得之腰圍和臀圍計算。

肺功能測量

本計畫中將請橫斷研究中的研究對象及介入試驗中所有個案於每次回診時進行肺功能測量。受試者於靜坐狀態下以肺活量計測試 FVC 和 FEV₁ 並記錄結果。

骨質密度及體組成檢測

個案安排於中山醫學大學附設醫院以 DXA 儀器(GE-Lunar DPX-L, Madison, WI, U.S.A.)檢測骨質狀況。檢測部位及指標包括全身(total body)骨礦物量(BMC, gm)及骨礦物密度(BMD, g/cm²)、體組成、腰椎(lumbar spine) BMC 及 BMD、股骨頸(femoral neck)BMC 及 BMD。體組成分析於 DXA 骨密度掃描時可同時產生。以個案測量當日之體重並扣除 DXA 分析所得之脂肪組織量後再除以個案身高(m)之平方，即可算出 FFMI。

血液樣本

個案於基線及每 3 個月回診時需提供禁食至少 8 小時之血液樣本約 30ml。分析骨代謝相關指標等生化值之血樣以不含抗凝劑之全血離心後所得之血清為樣本；血樣在抽出後於 4°C 避光放置一小時後以 4°C, 3000 rpm 之條件離心 15 分鐘。分裝後之血清樣本保存-80°C 之條件下至進行分析為止。檢測發炎反應指標之血樣於抽出後靜置室溫一段時間後以 4°C, 3000 rpm 之條件離心 15 分鐘。離心後立刻抽出血清並分裝，保存於-80°C 之條件下至進行分析為止。

骨代謝狀況指標分析

本計畫中分析蝕骨作用和成骨作用之血液生化指標中各一項，以評估個案骨質代謝狀況：

1. 蝕骨作用指標—cross-linked C-telopeptide type I collagen (ICTP)

以 RIA 法檢測血清中 ICTP 之濃度(ICTP ¹²⁵I RIA Kit, DiaSorin, Minnesota, USA)。待血清檢體及所有試劑回溫至室溫後，首先將血清檢體與含碘 ¹²⁵I 之 ICTP 追蹤物(tracer)和 ICTP 一級抗體共同於 37°C 培育 2 小時，隨後加入已預先沈澱(pre-precipitated)之二級抗體於室溫中培育 30 分鐘，以分離未結合之追蹤物。接著以 4°C, 2000 × g 離心 30 分鐘後隨即倒除上清液，再以伽瑪計數儀讀取管內沈澱物的放射活性，與套組(kit)所提供之標準量分析後所得之標準曲線比對而得到實際濃度。每一個案之血清樣本以二重覆方式檢測，取平均值為最終測量結果。

2. 成骨作用指標—osteocalcin

成骨作用狀況將以 immunoradiometric assay (IRMA)檢測血清中骨鈣蛋白之濃度(N-tact Osteo SP Osteocalcin IRMA Kit, DiaSorin, Minnesota, USA)，主要是以兩種事先純化且對人類骨鈣蛋白具特異性的多株抗體(polyclonal antibodies)偵測完整人類骨鈣蛋白(intact human osteocalcin)分子第 1-49 胺基酸之片段；抗體之一對於人類骨鈣蛋白分子之 N-端具特異性且附著於固態物質(聚苯乙烯小珠, polystyrene beads)，另一種則對 C-端具特異性且事先以碘 ¹²⁵I 為標記。以兩種抗體與血清樣本混合後於室溫(20-25°C)培育 2 小時後，完整人類骨鈣蛋白(intact human osteocalcin)分子第 1-49 胺基酸之片段會藉由與兩種抗體結合而得到碘 ¹²⁵I 之標記並附著於聚苯乙烯小珠上，隨後將小珠以 wash buffer 移除未附著之抗體。之後以伽瑪計數儀讀取管內小珠上有碘 ¹²⁵I 之抗體與 osteocalcin 片段之複合物的放射活性，與套組(kit)所提供之標準量分析後所得之標準曲線比對而得到實際濃度。每一個案之血清樣本以二重覆方式檢測，取平均值為最終測量結果。

發炎反應指標

個案血漿 CRP 濃度以高敏感度化學冷光免疫(chemiluminescence immunoassay)法分析。此方法之敏感度可達 0.1 mg/L。

血清 IL-6 以 ELISA 法檢測：在 96 孔盤中各加入 100 μL 的 coating buffer，在 4°C 下置於搖板培育一晚。隔天以 wash buffer 洗去上清液後加入 200 μL assay buffer，在室溫下置於搖板上培育一小時後以 wash buffer 洗去上清液。接著加入 standard 及血清檢體，搖板上培育兩小時後以 wash buffer 洗去上清液。加入 100 μL anti-human IL-6 250X detection antibody(一抗)，搖板上培育一小時後以 wash buffer 洗去上清液。加入 100 μL Avidin-HRP(二抗)，搖板上培育 30 分鐘，再以 wash buffer 洗去上清液。加入 100 μL 呈色劑 1X TMB substrate solution，於搖板上培育 15 分鐘。最後加入 50 μL 2N H₂SO₄ 硫酸為 stop solution)。以 ELISA reader 設定波長為 450 以及 570nm 測得吸光值，以 570nm 吸光值減去 450nm 吸光值為最終測量結果。

活動能力評估

個案之活動能力於門診訪視當日採用 6 分鐘步行測試。6MWT 是美國胸腔醫學會和歐洲胸腔醫學會

推薦為評估COPD患者臨床試驗/治療的結果評估項目之一[Cazzola *et al.*, 2008],可同時測試老年人活動力、步態、平衡以及身體功能能力且容易進行。測試方法是請個案在30公尺長的平坦路徑上來回步行,測量個案於6分鐘內步行的距離總長(6MWD)。研究人員會適時以話語鼓勵受試者;測試的6分鐘內個案可隨時停下腳步稍作休息,而研究人員會鼓勵個案在覺得身體狀況許可之下即恢復步行,直到6分鐘時間結束為止。測試期間或結束後若個案覺得不適則立刻由主治醫師予以處置。6MWD較短的患者通常肺功能和身體功能能力較差,因而可能容易發生跌倒;若患者有骨質不足或骨質疏鬆則可能因此發生骨折。

問卷資料收集

本計畫以頻率問卷取得個案在各類飲食攝取、日常體能活動、吸菸史及吸菸量、酒類飲料攝取、以及藥物使用狀況之資料,並以 St. George Respiratory Questionnaire(SGRQ)評估個案之生活品質,並於門診訪視當日進行體檢及生化樣本採集後由工作人員進行面訪。飲食頻率問卷部份包括六大類食物及LCPUFAs 主要食物來源;體能活動則採用 PASE 的 12 項老人日常活動問卷[Washburn *et al.*, 1993]。24 小時飲食回顧資料則由營養師以訪談方式進行收集,以便估算個案的 LCPUFAs 及各種營養素攝取量。問卷完成訪視後由工作人員將資料輸入電腦建檔,並在進入分析階段前進行檢誤和必要之補遺工作。

結果與討論

表一呈現實驗組之基本資料、體位測量、體組成與骨密度結果。依據醫師診斷後納入之呼吸道阻塞性疾病患者共有 25 位,皆為男性。在基線 25 位受試者當中,有 10 人為骨質正常(40%)、7 人為骨質不足(28%)、8 人為骨質疏鬆(32%)。在 25 位個案中有 11 人因未於預定時間內回診而排除,而持續進行運動復健至三個月的患者共有 14 位;介入三個月的完成率為 56%。在體組成部分,實驗組的 BMI (kg/m^2)雖然還在正常的範圍內,但腰圍卻已超過男性標準的 90 cm;而體脂肪超過 25%,其可視為肥胖。從基線所呈現的骨密度檢測結果顯示,實驗組在全身、腰椎與股骨頸之 T-score 並沒有到達骨質疏鬆之標準,但皆呈現骨質不足的狀態。由於骨密度之雙能量 X 光吸收儀(DXA)的檢測為半年一次,因此在三個月之第一復健週期結束時並未進行測量。

實驗組在基線、介入三個月後之肺功能、活動力評估與血液生化指標之檢測結果以及各變項在三個月內的改變量百分比結果呈現於表二。改變量百分比之計算方式如下:

三個月改變量百分比 (percent change in 3 month %)

$$= (\text{介入後第三個月檢測值} - \text{基線檢測值}) / \text{基線檢測值} \times 100\%$$

在肺功能與活動力評估各項結果顯示,在三個月內的改變量皆為正向成長,其中又以 6MWD 增加幅度最多,達 14.33%;其次為 FVC (Forced vital capacity)達 13.42%。在基線 6MWT 的測驗中,有 80% 的患者 <350m,而介入三個月後 <350m 的患者則下降為 64%。血液生化指標由於樣本檢測並不完全,因此介入三個月之 OST (osteocalcin)與 ICTP 並未列入討論。IL-6 在三個月內的改變量百分比呈現上升趨勢;而 Hs-CRP 中則下降的幅度多達 26.16%。

實驗組於基線身體組成、肺功能、血液生化指標和活動力評估與全身、腰椎和股骨頸骨密度之相關性結果呈現於表三。基線全身、腰椎骨之 BMC、BMD 和 T-score 與各變項並不具顯著之相關性,但在股骨頸之 BMC 與 BMI、Hip、FEV₁ 呈顯著之正相關,而與腰圍、6MWD 呈邊緣顯著之正相關;股骨頸之 BMD 和 T-score 皆與 BMI 呈顯著之正相關。血液生化指標 IL-6 與 Hs-CRP 並無觀察到與各部位骨密度有顯著之相關性。

實驗組於介入三個月後之肺功能和身體組成改變量百分比與基線全身、腰椎和股骨頸骨密度之相關性結果呈現於表四。全身之 BMC 與 BMD 雖然與肺功能、腰圍不具顯著之相關性,但腰椎之 BMD 與 FVC 改變量百分比呈顯著之正相關;與 FVC 百分比預測值改變量百分比呈邊緣顯著之正相關,腰椎之 BMC 也與腰圍 呈邊緣顯著之正相關。而股骨頸之 BMC 則與 FVC 改變量百分比呈顯著之正相關。FEV₁/FVC 改變量百分比與各部位骨密度呈負相關,但並不具統計顯著意義。

表五呈現實驗組於三個月之血液生化指標和活動力評估改變量百分比與基線的身體組成之相關性。在血液生化指標方面,IL-6 改變量百分比,與各變項(除 fat-free mass 以外)都呈現負相關,但其中僅與 BMI 具統計顯著之負相關;而 Hs-CRP 改變量百分比與腰圍以及臀圍呈現顯著之正相關;也分別與 body fat 和 fat-free mass 呈現邊緣顯著之正相關與負相關,但與 BMI 不具顯著相關性。至於活動力評估指標 6MWD 與 BMI、腰圍、臀圍皆為負相關,但並未達統計顯著性,與 body fat 則呈顯著之負相關,並與 fat-free mass 呈顯著之正相關。

表六為實驗組於三個月之身體組成和活動力評估改變量百分比與基線肺功能和血液生化指標之相關性。腰圍改變量百分比與肺功能中的 FEV₁、FVC 百分比預測值呈顯著之負相關;與 FEV₁ 百分比預測值呈邊緣顯著之負相關,雖然它與 FVC 和 FEV₁/FVC 皆呈負相關,但不具顯著相關性。肺功能各變項在臀圍改變量百分比方面顯示,除了 FEV₁/FVC 外,臀圍與其他變項都呈負相關,但只與 FVC 和 FVC 預測百分比呈現顯著性。6MWD 與肺功能各變項皆呈負相關,其中 FEV₁ 和 FEV₁ 預測百分比呈現顯著性,而與 FEV₁/FVC 呈現邊緣顯著性。此外,6MWD 與 IL-6、Hs-CRP 呈正相關,但並不具顯著性。血液生化指標 IL-6 或 Hs-CRP 與腰圍和臀圍改變量百分比之相關性皆未達統計顯著意義。

COPD 患者於介入後第三個月之肺功能各變項改變量百分比與基線血液生化指標之相關性結果呈現於表七。肺功能之 FVC 百分比預測值改變量百分比與基線之 IL-6 呈現邊緣顯著之負相關,而與基線 Hs-CRP 則呈顯著之負相關。FEV₁/FVC 改變量百分比皆與基線之 IL-6 和 Hs-CRP 呈負相關,但僅與有 Hs-CRP 之相關達統計顯著性。

由以上分析結果顯示,COPD 患者經過三個月運動復健及魚油補充介入後在肺功能指標及活動能力指標 6MWD 皆有上升之趨勢;此變化趨勢與受試者之基線特質有相關性。基線之受體組織百分比與 6MWD 改變程度具有顯著正向關聯;而肺功能的改變與基線時較好的腰椎骨量或骨密度具有正向關聯,並與基線之發炎指標濃度具有負向關聯。

參考文獻

- Adinoff, A. D. and J. R. Hollister (1983). Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med **309**(5): 265-8.
- Anonymous (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. The American journal of medicine **94**(6): 646-50.
- Bahadori, K. and J. M. FitzGerald (2007). Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation--systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **2**(3): 241-51.
- Biskobing, D. M. (2002). COPD and osteoporosis. Chest **121**(2): 609-20.
- Bon, J. M., Y. Zhang, S. R. Duncan, J. M. Pilewski, D. Zaldonis, A. Zeevi, *et al.* (2010). Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. COPD **7**(3): 186-91.
- Bourbeau, J. (2010). Making pulmonary rehabilitation a success in COPD. Swiss Med Wkly. **140**: w13067.
- Brousse, C., S. Nguyen-Plantin, S. Friard, D. Grenet and M. Stern (2001). Bone mineral density in patients with chronic lung diseases. Revue des maladies respiratoires **18**(4 Pt 1): 411-5.
- Cazzola, M., G. Bettoncelli, E. Sessa, C. Cricelli and G. Biscione (2010). Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration **80**(2): 112-9.
- Cazzola, M., W. MacNee, F. J. Martinez, K. F. Rabe, L. G. Franciosi, P. J. Barnes, *et al.* (2008). Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J **31**(2): 416-69.
- Chavannes, N., J. J. Vollenberg, C. P. van Schayck and E. F. Wouters (2002). Effects of physical activity in mild to moderate COPD: a systematic review. Br J Gen Pract **52**(480): 574-8.
- Chie, W. C., R. S. Yang, J. P. Liu and K. S. Tsai (2004). High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA **15**(12): 998-1002.
- Cooper, C. B. (2009). Airflow obstruction and exercise. Respir Med **103**(3): 325-34.
- Corwin, R. L., T. J. Hartman, S. A. Maczuga and B. I. Graubard (2006). Dietary saturated fat intake is inversely associated with bone density in humans: analysis of NHANES III. J Nutr **136**(1): 159-65.
- Dam, T. T., S. Harrison, H. A. Fink, J. Ramsdell and E. Barrett-Connor (2010). Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Osteoporos Int **21**(8): 1341-9.
- Galli, C. and P. C. Calder (2009). Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. Ann Nutr Metab **55**(1-3): 123-39.

- Garcia-Aymerich, J., I. Serra, F. P. Gomez, E. Farrero, E. Balcells, D. A. Rodriguez, et al. (2009). Physical activity and clinical and functional status in COPD. Chest **136**(1): 62-70.
- Gel'tser, B. I., E. A. Kochetkova, V. A. Nevzorova, E. N. Konovalova and I. A. Rubashek (2000). [Chronic obstructive pulmonary diseases and osteoporosis]. Ter Arkh **72**(11): 74-7.
- Goldstein, M. F., J. J. Fallon, Jr. and R. Harning (1999). Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. Chest **116**(6): 1733-49.
- Griffiths, T. L., M. L. Burr, I. A. Campbell, V. Lewis-Jenkins, J. Mullins, K. Shiels, et al. (2000). Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Lancet **355**(9201): 362-8.
- Hirayama, F., A. H. Lee, C. W. Binns, N. Hiramatsu, M. Mori and K. Nishimura (2010). Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Possible protective effect of traditional Japanese diet. Mol Nutr Food Res **54**: 909-917.
- Heaney, R. P. (1998). Pathophysiology of osteoporosis. Endocrinology and metabolism clinics of North America **27**(2): 255-65.
- Hogstrom, M., P. Nordstrom and A. Nordstrom (2007). n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. Am J Clin Nutr **85**(3): 803-7.
- Hurley, D. L. and S. Khosla (1997). Update on primary osteoporosis. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic **72**(10): 943-9.
- Incalzi, R. A., P. Caradonna, P. Ranieri, S. Basso, L. Fuso, F. Pagano, et al. (2000). Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med **94**(11): 1079-84.
- Ip, M., K. Lam, L. Yam, A. Kung and M. Ng (1994). Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest **105**(6): 1722-7.
- Iqbal, F., J. Michaelson, L. Thaler, J. Rubin, J. Roman and M. S. Nanes (1999). Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. Chest **116**(6): 1616-24.
- Jorgensen, N. R., P. Schwarz, I. Holme, B. M. Henriksen, L. J. Petersen and V. Backer (2007). The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med **101**(1): 177-85.
- Katsura, H. and K. Kida (2002). A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. Chest **122**(6): 1949-55.
- Kearney, D. M. and R. F. Lockey (2006). Osteoporosis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol **96**(6): 769-74; quiz 775-8, 857.
- Kuo, L. C., P. C. Yang and S. H. Kuo (2005). Trends in the mortality of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan, 1981-2002. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi **104**(2): 89-93.
- Laan, R. F., T. L. Jansen and P. L. van Riel (1999). Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology **38**(1): 6-12.
- Lacasse, Y., F. Maltais and R. S. Goldstein (2004). Pulmonary rehabilitation: an integral part of the long-term management of COPD. Swiss Med Wkly **134**(41-42): 601-5.
- Larson, J. L. (2007). Functional performance and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: theoretical perspectives. Copd **4**(3): 237-42.
- Ledford, D., A. Apter, A. M. Brenner, K. Rubin, K. Prestwood, M. Frieri, et al. (1998). Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology **102**(3): 353-62.
- Lopez, A. D., K. Shibuya, C. Rao, C. D. Mathers, A. L. Hansell, L. S. Held, et al. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology **27**(2): 397-412.
- Luengo, M., C. Picado, L. Del Rio, N. Guanabens, J. M. Montserrat and J. Setoain (1991). Vertebral fractures in steroid

- dependent asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study. Thorax **46**(11): 803-6.
- Maggio, M., A. Artoni, F. Lauretani, L. Borghi, A. Nouvenne, G. Valenti, et al. (2009). The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. Curr Pharm Des **15**(36): 4157-64.
- Marystone, J. F., E. L. Barrett-Connor and D. J. Morton (1995). Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults. American journal of public health **85**(12): 1693-5.
- McEvoy, C. E., K. E. Ensrud, E. Bender, H. K. Genant, W. Yu, J. M. Griffith, *et al.* (1998). Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med **157**(3 Pt 1): 704-9.
- McKeever, T. M., S. A. Lewis, P. A. Cassano, M. Ocke, P. Burney, J. Britton, et al. (2008). The relation between dietary intake of individual fatty acids, FEV1 and respiratory disease in Dutch adults. Thorax **63**(3): 208-14.
- McSweeney, A. J., I. Grant, R. K. Heaton, K. M. Adams and R. M. Timms (1982). Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Archives of internal medicine **142**(3): 473-8.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet **349**(9063): 1436-42.
- Nishimura, Y., H. Nakata, M. Matsubara, H. Maeda and H. Yokoyama (1993). [Bone mineral loss in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **31**(12): 1548-52.
- Packe, G. E., J. G. Douglas, A. F. McDonald, S. P. Robins and D. M. Reid (1992). Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. Thorax **47**(6): 414-7.
- Puhan, M., M. Scharplatz, T. Troosters, E. H. Walters and J. Steurer (2009). Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev(1): CD005305.
- Romieu, I. and C. Trenga (2001). Diet and Obstructive Lung Diseases. Epidemiologic Reviews **23**(2): 268-287.
- Schwartz, J. and S. T. Weiss (1994). The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). Eur Respir J **7**(10): 1821-4.
- Seemungal, T. A., J. R. Hurst and J. A. Wedzicha (2009). Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **4**: 203-23.
- Sharp, D. S., B. L. Rodriguez, E. Shahar, L. J. Hwang and C. M. Burchfiel (1994). Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. Am J Respir Crit Care Med **150**(4): 983-7.
- Smit, H. A., L. Grievink and C. Tabak (1999). Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence. Proc Nutr Soc **58**(2): 309-19.
- Smith, B. J., P. J. Phillips and R. F. Heller (1999). Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. Respirology **4**(2): 101-9.
- Tan, W. C. (2011). Trends in chronic obstructive pulmonary disease in the Asia-Pacific regions. Current opinion in pulmonary medicine **17**(2): 56-61.
- Toogood, J. H., J. C. Baskerville, A. E. Markov, A. B. Hodsman, L. J. Fraher, B. Jennings, *et al.* (1995). Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. The Journal of allergy and clinical immunology **96**(2): 157-66.
- van Helvoort, H. A., R. C. d. Boer, L. v. d. Broek, R. Dekhuijzen and Y. F. Heijdra (2010). Exercises Commonly Used in Rehabilitation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiopulmonary Responses and Effect Over Time. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. **In Press, Corrected Proof**.
- Washburn, R. A., K. W. Smith, A. M. Jette and C. A. Janney (1993). The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. Journal of Clinical Epidemiology **46**(2): 153-162.
- Watz, H., B. Waschki, A. Kirsten, K. C. Muller, G. Kretschmar, T. Meyer, et al. (2009). The metabolic syndrome in patients

with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. Chest **136**(4): 1039-46.

Weiss, L. A., E. Barrett-Connor and D. von M 羹 hlen (2005). Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. The American Journal of Clinical Nutrition **81**(4): 934-938.

Wolff, A. H., B. Adelsberg, J. Aloia and M. Zitt (1991). Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: a pilot study. Annals of allergy **67**(2 Pt 1): 117-21.

Zaqqa, D. and R. D. Jackson (1999). Diagnosis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Cleveland Clinic journal of medicine **66**(4): 221-30.

中華民國骨質疏鬆學會 <http://www.toa1997.org.tw/>

行政院衛生署中央健康保險局 <http://www.nhi.gov.tw/>

表一、慢性阻塞性肺病組受試者於基線與復健三個月後之基本資料、體位測量、肺功能、活動力評估¹

Variable	Baseline (n=25)	End of 3 months (n=14)
Age (y)	68.48±10.12 (52.40-87.40)	N/A
Sex (Male/Female)	25/0	14/0
<i>Body composition</i>		
Body height (m)	1.65±0.06 (1.54-1.76)	N/A
Body weight (kg)	65.12±12.07 (49.00-107.00)	66.03±13.20 (50.00-108.00)
BMI (kg/m ²)	23.85±4.35 (17.57-39.78)	23.98±5.01 (16.71-40.15)
Waist circumference (cm)	91.96±10.42 (77.50-123.00)	98.17±18.29 (82.00-145.00)
WHR	1.00±0.19 (0.84-1.62)	1.02±0.15 (0.80-1.34)
Body fat (%)	25.91±6.71 (12.00-41.40)	N/A
Fat-free Mass (%)	70.09±6.33 (55.30-83.40)	N/A
<i>Total body</i>		
BMC(g)	2490.65±294.38 (2041.00-3058.00)	N/A
BMD(g/cm ²)	1.13±0.09 (0.94-1.30)	N/A
T-score	-1.15±1.10 (-3.20-0.90)	N/A
<i>Lumbar spine</i>		
BMC(g)	63.43±15.19 (42.80-100.44)	N/A
BMD(g/cm ²)	1.08±0.19 (0.81-1.64)	N/A
T-score	-1.29±1.53 (-3.40-3.20)	N/A
<i>Femoral neck</i>		
BMC(g)	4.13±0.78 (2.78-6.24)	N/A
BMD(g/cm ²)	0.81±0.14 (0.56-1.11)	N/A
T-score	-1.99±1.09 (-3.9-0.3)	N/A

¹ values are presented as mean ± SE (range) or percentage (range). BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density.

表二、慢性阻塞性肺病組受試者於基線與三個月之基本資料、體位測量、肺功能、活動力評估及改變百分比¹²

Variable	Baseline (n=25)	End of 3 months (n=14)	Change in 3 months (%)
<u>Pulmonary function</u>			
FEV1 (L)	1.27±0.48 (0.50-2.48)	1.38±0.44 (0.67-2.14)	6.71±22.70
FEV1 (% predicted)	50.36±15.92 (20.00-82.00)	55.79±19.93 (22.00-84.00)	6.38±17.97
FVC (L)	2.39±0.71 (0.83-3.63)	2.57±0.50 (1.71-3.31) [*]	13.42±24.02
FVC (% predicted)	76.80±21.31 (26.00-127.00)	81.14±19.38 (45.00-123.00) [*]	9.36±13.79
FEV1/FVC (%)	51.72±11.82 (33.00-69.00)	53.86±13.62 (33.00-71.00)	0.59±8.83
<u>Activity assessment</u>			
6MWD (m)	287.17±61.98 (143.92-408.38)	325.65±85.66 (175.16-446.96) [†]	14.33±31.20
< 350m	20/25	9/14	N/A
≥ 350m	5/25	5/14	N/A
<u>Biochemical marker</u>			
IL-6 (ng/dl)	8.42±3.46 (1.81-12.83)	8.80±3.68 (2.48-16.76)	2.19±31.92
OST (ng/ml)	6.05±2.89 (1.09-12.58)	N/A	N/A
ICTP(μg/dl)	5.30±2.87 (1.81-12.83)	N/A	N/A
Hs-CRP (mg/dl)	0.77±1.31 (0.01-6.32)	0.41±0.58 (0.01-2.21)	-26.16±49.35

¹ Values are presented as mean ± SE (range) or percentage (range). FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; 6MWD, 6-minute-walk distance ; IL-6, interleukin-6; OST, osteocalcin; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

² Change in 3 months (%)=(measurement at 3th month - baseline)/baseline×100%.

Significant different from baseline values by paired t-test * $p < 0.05$ † $0.05 < p < 0.05$.

表三、受試者之基線身體組成、肺功能、生化指標和活動力評估與骨量及骨密度之相關性(n=25)¹²

Variable	<i>Total body</i>			<i>Lumbar spine</i>			<i>Femoral neck</i>		
	BMC	BMD	T-score	BMC	BMD	T-score	BMC	BMD	T-score
<u>Anthropometrics</u>									
<i>BMI (kg/m²)</i>	0.092	0.231	0.226	0.266	0.329	0.328	0.581**	0.432*	0.430*
<i>Waist (cm)</i>	-0.122	-0.090	-0.091	-0.023	0.066	0.062	0.381†	0.313	0.314
<i>Hip (cm)</i>	-0.049	-0.111	-0.117	-0.128	-0.040	-0.044	0.412*	0.182	0.182
<u>Pulmonary function</u>									
<i>FVC (L)</i>	-0.027	-0.137	-0.134	-0.228	-0.252	-0.252	0.206	0.106	0.105
<i>FEV1(% predicted)</i>	0.158	0.110	0.109	0.017	0.059	0.054	0.504*	0.257	0.247
<i>FEV1/FVC (%)</i>	0.187	0.183	0.180	0.174	0.295	0.295	0.327	0.277	0.264
<u>Biochemical marker</u>									
<i>IL-6 (ng/dl)</i>	0.180	0.235	0.231	0.165	0.185	0.185	0.170	0.157	0.151
<i>Hs-CRP (mg/dl)</i>	0.160	0.288	0.290	0.168	0.094	0.093	-0.210	0.058	0.062
<u>Activity assessment</u>									
6MWD (m)	0.117	-0.075	-0.076	0.124	0.064	0.065	0.385†	0.239	0.236

¹ Data are correlation coefficients. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IL-6, interleukin-6; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; 6MWD, 6-minute-walk distance.

² Significant Pearson correlation coefficient * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; † $0.05 < p < 0.1$.

表四、受試者於復健三個月後之肺功能和身體組成改變量百分比與基線骨量及骨密度之相關性(n=14)¹²³

Variable	<i>Total body</i>		<i>Lumbar spine</i>		<i>Femoral neck</i>	
	BMC	BMD	BMC	BMD	BMC	BMD
<u>Pulmonary function</u>						
△FVC (L)	0.434	0.318	0.420	0.534*	0.555*	0.318
△FVC (% predicted)	0.346	0.165	0.393	0.472 [†]	0.357	0.214
△FEV ₁ (L)	0.104	-0.269	-0.037	0.042	-0.049	0.368
△FEV ₁ (% predicted)	-0.022	-0.264	-0.130	-0.070	0.0632	0.198
△FEV ₁ /FVC (%)	-0.137	-0.214	-0.007	-0.081	-0.044	-0.120
<u>Body composition</u>						
△waist circumference	0.313	0.280	0.490 [†]	0.420	-0.423	0.066

¹ Data are correlation coefficients. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second

² Significant Pearson correlation coefficient * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; [†] $0.05 < p < 0.1$.

³ Change in 3 months (%)=(measurement at 3th month - baseline)/baseline*100%.

表五、受試者於復健三個月後之血液生化指標和活動力評估改變量百分比與基線身體組成之相關性(n=14)¹²³

Variable	<i>Biochemical marker</i>		<i>Activity assessment</i>
	Δ IL6	Δ Hs-CRP	Δ 6MWD
<u>Body composition</u>			
BMI (kg/m ²)	-0.604 [*]	0.405	-0.108
Waist circumference (cm)	-0.366	0.616 [*]	-0.231
Hip (cm)	-0.300	0.655 [*]	-0.263
Body fat (%)	-0.209	0.515 [†]	-0.705 ^{**}
Fat-free Mass (%)	0.213	-0.497 [†]	0.684 ^{**}

¹ Data are correlation coefficients. BMI, body mass index; IL-6, interleukin-6; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; 6MWD, 6-minute-walk distance.

² Significant Pearson correlation coefficient * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; [†] $0.05 < p < 0.1$

³ Change in 3 months (%)=(measurement at 3th month - baseline)/baseline*100%.

表六、受試者於復健三個月後之身體組成和活動力評估改變量百分比與基線肺功能和血液生化指標之相關性(n=14)¹²³

Variable	<i>Body composition</i>		<i>Activity assessment</i>
	△waist circumference	△Hip	△6MWD
<u>Pulmonary function</u>			
FEV ₁ (L)	-0.604*	-0.224	-0.534*
FEV ₁ (% predicted)	-0.503 [†]	-0.244	-0.468*
FVC (L)	-0.387	-0.557*	-0.073
FVC (% predicted)	-0.537*	-0.606*	-0.044
FEV ₁ /FVC (%)	-0.170	0.118	-0.481 [†]
<u>Biochemical marker</u>			
IL-6 (ng/dl)	-0.240	-0.125	0.029
Hs-CRP (mg/dl)	0.190	0.295	0.174

¹ Data are correlation coefficients. IL-6, interleukin-6; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; 6MWD, 6-minute-walk distance; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity.

² Significant Pearson correlation coefficient **p*<0.05; ***p*<0.01; [†]0.05<*p*<0.1

³ Change in 3 months (%)=(measurement at 3th month - baseline)/baseline*100%.

表七、受試者於復健三個月後之肺功能改變量百分比與基線的血液生化指標之相關性(n=14)¹²³

Variable	△FVC	△FVCP	△FEV ₁	△FEV ₁ P	△FEV ₁ /FVC
IL-6 (ng/dl)	-0.371	-0.463 [†]	-0.151	-0.299	-0.297
Hs-CRP (mg/dl)	-0.057	-0.685**	-0.442	-0.077	-0.557*

¹ Data are correlation coefficients. IL-6, interleukin-6; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity. FVCP, FEV₁(% predicted); FEV₁P, FEV₁ (% predicted).

² Significant Pearson correlation coefficient **p*<0.05; ***p*<0.01; [†]0.05<*p*<0.1

³ Change in 3 months (%)=(measurement at 3th month - baseline)/baseline*100%.

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2012/10/31

國科會補助計畫	計畫名稱: 運動復健對慢性阻塞性肺病患者活動能力, 發炎反應, 骨質健康狀況及生活品質之影響及n-3脂肪酸補充介入之效應
	計畫主持人: 林以勤
	計畫編號: 100-2320-B-040-015- 學門領域: 保健營養
無研發成果推廣資料	

100 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：林以勤		計畫編號：100-2320-B-040-015-					
計畫名稱：運動復健對慢性阻塞性肺病患者活動能力，發炎反應，骨質健康狀況及生活品質之影響及 n-3 脂肪酸補充介入之效應							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	2	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	2	3	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	2	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	2	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

本研究計畫於申請時原擬以兩年時間招募慢性阻塞性肺病(COPD)患者進行肺部復健運動並隨機分派進行n-3脂肪酸或安慰劑之補充介入，並於受試者進行試驗半年及一年時再次進行骨質測量，以評估復健運動及/或n-3脂肪酸補充對受試者在肺功能及骨質狀況等健康情形是否具有改善效果。因實際計畫執行期間為一年，故多數受試者於計畫結束時僅能完成三個月之第一階段復健運動，尚無法測量其骨質狀況是否獲得改善。此外由於執行期間較原先規劃短，無法持續招募替代樣本以維持充足之樣本數。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：(以 100 字為限)

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本計畫中初步觀察到 COPD 患者經過三個月運動復健及魚油補充介入後在肺功能指標及活動能力指標 6MWD 皆有上升之趨勢，與國外同類型研究結果之發現類似。若病況穩定之 COPD 患者平日能進行肺部復健運動及/或配合補充 n-3 脂肪酸，可能有助於維持其肺功能(或延緩退化)及較佳的活動能力。若能持續追蹤參與本研究之受試者或招募更多受試者，應有助於了解持續進行肺部復健運動及/或 n-3 脂肪酸補充對於 COPD 患者在體組成、骨質密度、發生骨折危險性及生活品質等方面是否具有改善效果，亦可探討造成 COPD 患者無法持續進行復健運動的影響因素，可供未來臨床照護方面之參考。