

· 综 述 ·

慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症相关性研究现状

朱琳琳*, 陈晓宏

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

【摘 要】慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有高患病率、高致残率、高病死率的特点,主要累及肺脏,但也可引起全身不良反应,其中骨质疏松症是常见的肺外表现之一。近年来COPD合并骨质疏松症患病率明显增加,并成为COPD患者致残、致死的重要因素之一。为了更好地探讨COPD和骨质疏松症的关系,本文将着重介绍COPD与骨质疏松症相关性方面的新进展,以期对其诱因和预防、治疗有一个全面的认识。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病;骨质疏松症;骨密度

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000164

Relationship of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis: current status

ZHU Lin-Lin*, CHEN Xiao-Hong

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

【Abstract】Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), characterized by high prevalence, high morbidity and mortality, mainly involves the lungs, but also causes systemic adverse reactions, and osteoporosis is one of the common extra-pulmonary manifestation. In recent years, the prevalence of COPD combined with osteoporosis is increased significantly, and osteoporosis becomes one of the important factors of disability and death in COPD patients. In order to explore the relationship between the COPD and osteoporosis, in this paper, we focused on the new progress in the research of COPD-related aspects of osteoporosis so as to have a comprehensive understanding of its inducing factors, prevention and treatment.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; bone mineral density

This work was supported by the Special Fund of Chronic Respiratory Diseases of Chinese Medical Association (07010160024).

Corresponding author: ZHU Lin-Lin, E-mail: zhulinlin2006@126.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者发病率、病死率高,其骨质疏松症发病率明显高于正常人群^[1],该病的主要特征为进行性气流受限。而不完全可逆的气流受限常常与吸烟、使用糖皮质激素等因素引起的异常炎症反应有关。COPD患者出现的并发症和导致的全身系统性后果又会进一步削弱机体的状态,降低患者生活质量,增加死亡率,到2020年,COPD有可能成为第三大致死性疾病^[2],其中骨质疏松症作为COPD的肺外并发症也越来越被关注,并作为治疗干预的一个重要方面^[3]。现就近年来国内外对COPD与骨质疏松症的诱导因素及治疗新进展综述如下。

1 COPD并发骨质疏松症的因素

1.1 糖皮质激素的使用

对于COPD患者的治疗,使用糖皮质激素目前已成为一种有效措施。除因年龄造成的原发性骨质疏松症外,近几年糖皮质激素诱发性的骨质疏松症(glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP)越来越受到关注。在骨代谢方面,Canalis等^[4]发现长时间使用糖皮质激素可增加核因子(nuclear factor, NF)- κ B受体激活剂和巨噬细胞集落刺激因子的表达,同时降低骨保护素的表达,使骨质生成减缓,另外糖皮质激素还能改变骨细胞生成的微环境导致骨骼脆弱性增加更容易发生骨折。Praet等^[5]在使用

收稿日期: 2014-05-20; 修回日期: 2014-08-05

基金项目: 中华医学会慢性呼吸道疾病专项基金(07010160024)

通信作者: 朱琳琳, E-mail: zhulinlin2006@126.com

泼尼松和单用支气管扩张剂对比研究中发现用糖皮质激素治疗慢性支气管炎即使在低剂量也存在导致骨质疏松症的风险。van Staa等^[6]研究结果显示,即使5mg/d泼尼松也会明显降低反映骨形成的代谢指标,如血清N端前胶原多肽等,提示即使服用更小剂量糖皮质激素也可能导致GIOP。在糖皮质激素剂量与骨折风险的相关性方面,越来越多的循证医学证据证实糖皮质激素,尤其对老年男性和绝经后的女性没有最低安全剂量^[7,8]。

1.2 全身性炎症和低体质量

许多学者研究发现,COPD的发生、发展与炎症介质密切相关,而骨质疏松症的发生、发展也与骨微环境中免疫及炎症介质有关。最新GOLD诊疗指南^[9]指出,骨质疏松是COPD的主要合并症,全身性炎症在COPD引起的骨质疏松症发展中起着重要的作用。骨密度的保护性因素是体质量,国内外多数相关医学研究也证实了骨密度和体质量呈显著正相关,患者发生骨质疏松症的一个重要的危险因素就是体质量低。相关医学研究表明,在COPD患者中,约20%的患者骨骼肌会在炎症细胞因子的作用下受损,在白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)增高的作用下,患者的肌肉蛋白参与水平会降低,同时其损失也会加速,从而促进患者体质量指数值的显著降低^[10]。另外有研究表明^[11],主要的炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6可诱导NF- κ B受体激活剂的表达和骨吸收增加,许多其他细胞因子已被发现与骨保护素/NF- κ B受体激活剂系统进行交互作用,使骨质生成减缓,从而导致体质量的下降。总之,COPD是全身性炎症病变,通过炎症介质的诱导间接导致了骨密度的下降。

1.3 肺功能降低

COPD的表现特征是气流阻塞,另外患者在长期反复的呼吸道感染中气道会有所改变,从而造成低氧血症的发生,而肺功能又会在低氧血症的作用下降低,蔡明文^[12]研究发现肺功能减低为COPD合并骨质疏松症的危险因素。杨菊等^[13]也发现骨密度的减少与肺功能降低严重程度呈正相关,对老年COPD患者常合并继发性骨质疏松症,在临床的诊疗中应引起高度重视。肺功能降低导致骨质疏松症的具体机制可能有以下几种原因:(1)气流阻塞导致的缺氧使细胞无氧糖酵解过程增强,ATP产生减少,使患者的胶原合成酶功能和骨细胞活力受到影响,导

致胶原合成减少;(2)缺氧可阻碍肝微粒体氢化酶系统的催化作用,减少肾脏中1,25-(OH)₂D₃的合成,一方面1,25-(OH)₂D₃降低可作用于未成熟的成骨细胞通过骨保护素/NF- κ B受体激活剂系统刺激破骨细胞形成,最后导致骨吸收增强和钙从骨隔室的动员增加,另一方面1,25-(OH)₂D₃降低可刺激甲状旁腺增加甲状旁腺激素的分泌以补偿钙的生物利用度,使骨吸收大于骨形成,两方面同时影响着骨质的形成^[14];(3)严重的COPD患者在缺氧状态下,肾小管排酸受到抑制,使分泌H⁺降低,直接导致患者通过排尿将H⁺、Mg²⁺等排出体外,使血游离钙减少,导致甲状旁腺功能亢进,进而影响骨形成。另外COPD患者由于缺乏光照、饮食受限导致的内源性维生素D生成不足,骨生成受限,会进一步促使骨质疏松症的发生。

1.4 吸烟

吸烟是COPD的重要发病因素,吸烟对骨矿物质含量的影响也已被流行病学研究证实。一个对833名青年男子(18~20岁)5年的纵向研究显示吸烟者的髌骨和股骨密度较不吸烟者显著降低^[15]。另外一项对绝经后妇女的流行病学调查显示,吸烟者骨密度较不吸烟者极大地降低^[16]。Holmberg等^[17]通过对15038人(年龄18~95岁)观察,调整年龄、性别、身高、体质量和吸烟因素后,经多元线性回归分析表明长期暴露于吸烟环境的受试者骨密度较未暴露此环境下的受试者显著降低。可见,主动和被动吸烟均可降低骨密度。吸烟影响骨密度的机制可能是由于香烟中尼古丁、烟碱、氰化物等有害物质抑制消化道对钙离子的吸收,调节肾上腺皮质激素代谢及诱导骨保护素/NF- κ B受体激活剂系统的激活^[18],干扰成骨细胞活性及增加破骨细胞活性功能,促使骨质疏松症^[19]的发生,另外吸烟对骨细胞有直接的细胞效应。

1.5 其他因素

除了以上重要的危险因素,其他如年龄、性别和遗传背景,也是骨质疏松症发生的潜在因素。对于绝经前的女性,吸烟可能抵消雌激素对骨骼的保护作用^[16],吸烟影响雌激素的生成和代谢的可能机制有:(1)抑制芳香酶,减少雌二醇的合成;(2)增加2- α -羟基化,诱导雌酮的不可逆变换的非活性代谢物合成;(3)增加性激素结合球蛋白水平,减少活性游离雌二醇^[18]。对于COPD的老年患者,其肺功能下降,食欲差,体力活动受限和室外运动减

少,从而直接或者间接地造成营养不良,同时摄入钙量减少,易于形成骨质疏松症;COPD老年患者又因气流阻塞造成的缺氧使机体微循环障碍,动脉血供不良,静脉淤血,加重了营养物质的吸收的难度,抑制了骨细胞活性,进一步促进了骨质疏松症的发生。

2 针对骨质疏松症的预防和治疗

2.1 非药物干预

流行病学证据表明,一些不良的生活方式,如缺乏体力活动,吸烟,不良饮食习惯,在COPD患者骨质疏松症和脆性骨折的风险之间有很强的相关性。这些不良生活方式是COPD患者接受干预的重要领域;另外从骨骼的角度来看,对骨骼肌的力量,平衡障碍,自信心训练的好处还可以减少跌倒的风险,防止骨质疏松症造成的骨折等症状^[20]。所以,COPD患者改变不良的生活方式是一项重要的预防骨质疏松症和减少相关并发症的措施。

2.2 钙和维生素D的补充

钙和维生素D的补充可增强骨密度,抑制骨重建,并减少老年人骨折的风险。Bischoff-Ferrari等^[21]研究了口服钙和维生素D补充剂对年龄 ≥ 65 岁老年人非脊椎骨折的疗效,与钙和安慰剂相比,维生素D能降低骨折的风险,但这种效果是剂量依赖性的,高剂量的维生素D(800IU/d)减少非脊椎骨折约20%,髌部骨折约18%,而400IU/d是无效的。对COPD患者需口服维生素D的具体数据目前尚缺乏理论依据,但事实上,大部分COPD患者的年龄都较大,Dawson-Hughes等^[22]建议25-羟维生素D水平 $< 10\mu\text{g/L}$ 时采取更激进的饱食疗法,此外,高剂量的维生素D补充剂可能会超出骨的保护作用,因为 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 可直接影响炎症和干扰其他合并症。

2.3 抗骨吸收治疗

双膦酸盐是治疗骨质疏松症最广泛使用的药物,双膦酸盐对骨矿物质的高亲和力和通过阻断破骨细胞的关键酶,从而影响骨吸收。杜春莹等^[23]研究证明,双膦酸盐对绝经后骨质疏松症具有保护作用;Smith等^[24]在一项随机对照试验中发现通过每天摄入阿仑膦酸钠可显著改善腰椎骨密度。

3 结 语

综上所述,诸多的原因导致了COPD患者易合并骨质疏松症,两者之间有一定的相关性,骨质疏松

症是COPD的肺外表现,而明确二者的相关性对预防骨质疏松症,提高COPD患者的生活质量有重要意义。故在临床工作中,对于COPD患者,即使无自觉症状,也应注意监测骨密度,早期诊断是很重要的。对COPD患者开展预防措施,适当给予营养支持治疗,同时也要告知患者要适当进行户外运动,戒烟和保持心情愉悦,从而降低脆性骨折风险,提高COPD患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, *et al.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(2): 347-360.
- [2] Molina Paris J. How can we define well-controlled chronic obstructive pulmonary disease[J]? *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(2 Suppl): 3-15.
- [3] Decramer M, Rennard S, Troosters T, *et al.* COPD as a lung disease with systemic consequences-clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention[J]. *COPD*, 2008, 5(4): 235-256.
- [4] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, *et al.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(10): 1319-1328.
- [5] Praet JP, Peretz A, Rozenberg S, *et al.* Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis[J]. *Osteoporos Int*, 1992, 2(5): 257-261.
- [6] van Staa TP, Geusens P, Pols HA, *et al.* A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids[J]. *QJM*, 2005, 98(3): 191-198.
- [7] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(11): 1515-1526.
- [8] den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(3): 233-240.
- [9] Liu T, Cai BQ. Introduction of the Global Strategy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis, Treatment and Prevention (2011 Revised Edition)[J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2012, 11(1): 1-12. [柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 1-12.]
- [10] De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, *et al.* Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(2): 633-637.

- [11] Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders[J]. *J Endocrinol*, 2009, 201(3): 309–320.
- [12] Cai MW. Analysis of risk factors of chronic obstructive pulmonary disease with osteoporosis[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2014, 23(1): 50–52. [蔡明文. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的危险因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(1): 50–52.]
- [13] Yang J, Zhang YQ, Liu B, *et al.* Relationship between chronic obstructive pulmonary disease in senior and osteoporosis[J]. *Int J Respir*, 2010, 30(5): 263–265. [杨菊, 张燕祺, 刘彬, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病与继发性骨质疏松症的关系探讨[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(5): 263–265.]
- [14] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications[J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(4): 477–501.
- [15] Rudäng R, Darelid A, Nilsson M, *et al.* Smoking is associated with impaired bone mass development in young adult men: a 5-year longitudinal study[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(10): 2189–2197.
- [16] Noale M, Maggi S, Crepaldi G. Osteoporosis among Italian women at risk: the OSTEOLAB study[J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(6): 529–533.
- [17] Holmberg T, Bech M, Curtis T, *et al.* Association between passive smoking in adulthood and phalangeal bone mineral density: results from the KRAM study—the Danish Health Examination Survey 2007–2008[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(12): 2989–2999.
- [18] Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2081–2092.
- [19] Zhao YL, Song HR, Fei JX, *et al.* The effects of Chinese yam-epimedium mixture on respiratory function and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(2): 203–207.
- [20] Wilhelm M, Roskovensky G, Emery K, *et al.* Effect of resistance exercises on function in older adults with osteoporosis or osteopenia: a systematic review[J]. *Physiother Can*, 2012, 64(4): 386–394.
- [21] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(6): 551–561.
- [22] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(7): 1151–1154.
- [23] Du CY, Hu ZH, Chen L, *et al.* Effect of alendronate on bone turnover biomarkers in postmenopausal osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(1): 22–25. [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.]
- [24] Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, *et al.* Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density[J]. *Chron Respir Dis*, 2004, 1(3): 131–137.

(编辑: 周宇红)