

慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松

李志忠 高全金 焦洁

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者随着病情进展,变得更加虚弱。骨质疏松症(OP)是很常见的^[1],由于骨量的丢失,患者脊椎或髌骨骨折的危险增加;骨折引起严重的后果,如疼痛、呼吸功能降低、活动受限甚至死亡^[2]。认识并及早防治OP可避免骨折的发生。

高达35%~72%的COPD患者合并有骨量减少,36%~60%的COPD合并有OP,并随着COPD病情的进展,OP的患者也增加,服用糖皮质激素(Glucocorticoids,以下简称GC)的COPD患者比仅服用支气管扩张剂者更易发生骨折^[1]。患者服用GC累积剂量(19.5 ± 24.8)g脊椎骨折发生的几率增加1.8倍,服用GC不能完全解释患者的低骨矿密度(BMD)。Praet^[3]报道男性慢性支气管炎脊椎的BMD比同龄对照组低;一组长期服用(至少1年)强的松累积剂量11388g;另一组应用支气管扩张剂;服用GC者腰椎的BMD比同龄对照组低1.4SD($P < 0.01$),没有服用GC者低1.0SD($P < 0.05$)。Del Pino-Montes^[4]报道没有应用GC的男性COPD患者髌骨及脊柱BMD仍低于同龄对照组。Iqbal^[2]报道一组男性COPD患者不管治疗与否,OP的发生率仍比对照组高血压病患者高5倍,而此类患者并没有口服或吸入GC。肺功能严重受损需吸入GC(FEV_1 59% $\pm$ 3.7%)或口服GC(FEV_1 50.6% $\pm$ 2.8%)OP发生的危险因素比对照组增加9倍。有趣的是,其危险性在吸入GC(累积剂量,430 $\pm$ 70 mg强的松4年)和口服GC(累积剂量,4121 $\pm$ 617 mg强的松4年)之间无差别。最近随访研究104例COPD加重而入院患者OP的发生率为60%,其中60%是男性,大多数(79%)OP患者曾用GC至少4年,45%曾口服GC至少4个月。口服GC是引起骨丢失的原因多有论述。更多争论点是吸入GC是否可引起骨丢失,证明这一点是困难的,特别是对于COPD患者,因为大多数研究是针对哮喘患者。最近对359

例COPD患者进行随机、随访3年的研究显示:吸入曲安缩松(1200 μ g/d)股骨颈的BMD下降为2% $\pm$ 0.35%。而安慰剂组为0.22% $\pm$ 0.32% ($P \leq 0.001$)。总之,吸入比口服GC对BMD影响小。短期(1~2年)小剂量吸入GC对骨的影响极小,但长期大剂量吸入GC(BDP > 2000 μ g/d)与骨量丢失、低BMD有关。

一、COPD患者OP的可能发生机制

很多危险因素会影响COPD患者OP的发生,诸如吸烟、VitD缺乏、低BMD、性腺机能减退和活动减少。还有其他原因可导致OP如COPD患者应用GC。

1. 烟酒:吸烟在男性和女性都被认为是OP独立的危险因素。Slemenda^[5]报道腰椎的BMD吸烟者(>20包/年)比非吸烟者低12%,多家研究证实吸烟者骨量丢失大大增加,脊椎和髌骨骨折吸烟者增加。Seeman^[6]报道吸烟者脊椎骨折的危险性增加2.3倍。Cooper^[7]报道髌骨骨折危险性增加1.7倍。吸烟者骨量低和骨折危险性增加的病理机制还不清楚,一些研究提出女性吸烟者雌激素水平比非吸烟者低。另一研究证实吸烟者影响肠对钙的吸收。吸烟并饮酒更加增加OP的危险性。饮酒是骨量丢失的独立因素且有剂量依赖特点。Sdemanda^[8]已经证实过量饮酒和吸烟均有嗜好者对骨量丢失起叠加作用,其脊柱骨折危险性也显著增加,且与年龄相关。

2. VitD缺乏:VitD对骨的正常矿化具有重要作用。缺乏VitD导致矿物质化减少和低BMD。Riancho^[9]报道没有接受GC的男性COPD患者25羟维生素D水平比同龄对照组显著降低。严重肺病等待肺移植者,35%的COPD患者25羟维生素D(10 ng/ml)明显降低。所以患者日照减少和营养不良引起VitD缺乏而影响低的BMD。

3. 人体质量指数(BMI):骨量与BMI有直接关联,男性和女性BMI高BMD也高,这可能与骨承受的负荷增加有关^[7],另外,脂肪组织增加睾丸酮芳香化转化为雌激素,故肥胖人雌激素水平较高。过高

作者单位:261041 潍坊,潍坊市人民医院(李志忠);潍坊市交通治疗中心(高全金);潍坊市奎文区妇幼保健站(焦洁)

的雌二醇水平可以解释胖人高的 BMD,雌二醇水平男性和女性均与 BMD 有关,研究证明 BMI 是 COPD 患者 OP 强有力的参数。

4. 性腺机能减退:性腺机能减退是 OP 的重要原因,慢性病和 GC 疗法在男性和女性均可引起性腺机能减退,研究发现健康年轻男性接受大剂量 GC 疗法可抑制高达 47% 的睾酮水平^[7]这是由于 GC 影响下丘脑和性腺,GC 可以降低下丘脑分泌促性腺激素,另外,GC 的直接作用是降低对促性腺激素的反应而雌激素产生减少。最终导致性腺机能减退,骨量丢失加速。

5. 活动减少和肌肉负荷降低:正常体重负荷活动对维持正常骨量是必须的^[2],完全不活动如瘫痪。在实验情况下,证明加速骨的转化,导致 BMD 降低,大多数 COPD 患者活动是明显减少,这与呼吸困难,呼吸肌、周围骨骼肌减弱有关。活动减少和肌力减弱容易摔倒、发生骨折,证明活动水平与髌骨骨折成反相关系。

二、预防和治疗

COPD 患者 OP 常常都无症状,早期认识和实行预防对避免骨折是必要的^[1]。长期吸入或口服 GC 者应采取预防措施。有人建议 COPD 患者应该监测 BMD,OP 的发生率无论男性还是女性,不管是否治疗,同绝经后妇女一样。

1. 非药物治疗:非药物治疗如体育锻炼对 OP 患者预防摔倒和骨折是有益的^[2]。COPD 患者因肌力减弱和共济失调致活动减少。体育锻炼疗法可增加活动耐力,增强肌力和改善病人生活质量而且减少摔倒和继发骨折。

2. 钙和 VitD:补充钙和 VitD 对部分接受 GC 长期治疗的患者是有益的。在随机 2 年研究类风湿性关节炎患者接受小剂量强的松(平均剂量,5.5 mg/d),同时给予钙和 VitD 的 BMD 比安慰剂组高^[9]。仅钙和 VitD 不足以完全防止高剂量 GC 引起的骨量丢失,应考虑其他药物治疗。

3. GC 替代:应用 GC 性腺机能减退发生率很高。男性和绝经前的女性应监测性腺机能,绝经前女性有闭经史提示性腺机能减退,应该雌激素替代疗法(HRT),如无禁忌症绝经后妇女可考虑给予 HRT。男性者应该监测睾酮水平,假如睾酮水平低,睾酮替代疗法是有益的,它不仅可改善 BMD 而且可能增加肌量和肌力。对 15 例哮喘应用 GC 患者研究,睾酮替代疗法 12 个月提高脊柱的 BMD 达 5%,而对照组无改变。

4. 降钙素:观察降钙素对哮喘长期应用 GC 者(10 mg/d)骨丢失的影响,结果 2 年后应用降钙素者腰椎的 BMD 增加 2.8%;而仅用钙剂则丢失达 7.8%,两者差异显著^[1]。结节病应用 GC 者给予降钙素预防脊柱的骨丢失;第 1 年,对照组 BMD 丢失 13.94% ± 2.1%;而治疗组 BMD 则增加 0.2% ± 3.2%。

5. 二磷酸盐疗法:有强有力的证据应用 GC 者最初给予二磷酸盐疗法可显著防治 BMD 的丢失。在随机研究类风湿性疾病应用 GC 3 个月中(强的松,平均剂量 10~20 mg/d)治疗组间断应用羟乙二磷酸二钠;对照组仅用钙剂,结果显示治疗组腰椎的 BMD 增加 0.3%~0.6%,而对照组降低 2.79%~3.23%^[2]。患者 BMD 正常和无 OP 的危险因素应该反复测验 BMD 6~12 月以监测骨丢失。绝经后妇女虽然 BMD 正常但存在 OP 和骨折危险因素可给予 HRT 或二磷酸盐疗法。

总之,OP 和继发骨折在 COPD 患者是很普遍的问题。骨折增加死亡率,应用 GC 者 OP 发生率更高,也可见于没有应用 GC 者。认识并采取措施增加 BMD 可防止 OP 发展,降低骨折的发生率。

参 考 文 献

- 1 Shana E, Silverg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end stage pulmonary disease. *Am J Med*, 1996, 101: 262-269.
- 2 Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest*, 1999, 116: 1616-1624.
- 3 Preat JP, Peretz A, Rozenberg S, et al. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Int*, 1992, 2: 257-261.
- 4 Del Pino-Montes J, Fernández JL, Gomez F, et al. Bone mineral density is related to emphysema and function in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(Suppl): 331s.
- 5 Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, et al. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res*, 1989, 4: 737-741.
- 6 Seeman E. The effects of tobacco and alcohol use on bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelessey J, eds. *Osteoporosis*. New York, Academic Press, 1996. 577-597.
- 7 Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993, 137: 1001-1005.
- 8 Slemenda CW, Christian JC, Reed T, et al. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann intern Med*, 1992, 117: 286-291.
- 9 Riancho JA, Macias JC, Del Arco C, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 1987, 42: 962-966.

(收稿日期:2002-10-22)