

老年慢性阻塞性肺疾病与 QCT 骨密度测定及其相关因素的探讨

费玉明 徐文姬 吴忠华 李岳兴

【摘要】 目的 探讨老年人阻塞性肺疾病(COPD)与骨质疏松症(OP)发生、发展的关系。方法 选择老年 COPD 患者 110 例与 50 例年龄匹配的健康对照组进行骨代谢生化指标、骨密度、血气及肺功能检测分析。结果 COPD 组胸椎(T_{12})腰椎(L_{1-2})BMD 明显低于老年对照组($P < 0.05$);骨吸收指标尿羟脯氨酸与肌酐比值(HOP/Cr),尿钙与肌酐比值(Ca/Cr),高于对照组($P < 0.05$)。结论 老年 COPD 患者表现为骨吸收亢进和骨密度降低,其骨质疏松的发生可能与缺氧有关。

【关键词】 阻塞性肺疾病;骨质疏松;骨密度;计算机断层扫描(QCT)

Connection of COPD with BMD and other related factors FEI Yuming, XU Wenji, WU Zhonghua, et al. Quhua Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang China

【Abstract】 **Objective** To study the relationship between chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and development of osteoporosis. **Methods** 110 elderly patients with COPD and 50 healthy subjects of the same age were examined for biochemical indexes, BMD, blood gas, and lung function. **Results** BMD in T_{12} , L_{1-2} of the COPD group were significantly lower than those in control group($P < 0.05$); HOP/Cr were higher than those in the controls($P < 0.05$). **Conclusions** Old patients with COPD have hyperfunction in bone absorption and decline in bone density. Anoxia is likely to cause osteoporosis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Osteoporosis; Bone mineral density; QCT

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和骨质疏松(OP)都是严重影响老年人健康的常见病,目前许多研究表明两者具有很强的相关性。我们于 1998 年 4 月至 2003 年 3 月对 110 例老年 COPD 患者的骨代谢生化指标、骨密度(BMD)及血气、肺功能等进行测定,并与 50 例年龄匹配的健康人进行比较,旨在探讨 COPD 患者 OP 的发生、发展及有关影响因素。

材料和方法

1. 对象

选择我院老年门诊和住院的 110 例老年 COPD 患者,男性 97 例,女性 13 例,年龄 68 ~ 84 岁,平均(73.5 ± 4.6)岁。老年健康对照组 50 例,男性 43 例,女性 7 例,年龄 67 ~ 82 岁,平均(74.2 ± 5.7)岁。两组入选者在性别、年龄等方面均无差异性,亦皆无肝肾疾病、甲状腺机能亢进症、甲状旁腺机能亢进症、骨软化症等影响骨代谢的疾病。

2. 方法

(1) 检测方法:测定平均呼气量百分比($FEV_1\%$),平均动脉血氧分压(PO_2),平均动脉二氧化碳分压(PCO_2)。测定血清碱性磷酸酶(ALP),抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP),空腹尿钙与肌酐比值(Ca/Cr)及羟脯氨酸与肌酐比值(HOP/Cr)。采用放射免疫法测定血清中降钙素(CT)和 N-M 端骨钙素(BCP)。采用酶联免疫法测定尿 I 型胶原 C(CO I)末端肽。使用美国 SYTEC4000i 型定量计算机断层扫描(QCT)测量 T_{12} , L_{1-2} BMD。

(2) 诊断及分级标准:110 例老年 COPD 患者均符合全国第二次肺心病专业会议制订的 COPD 诊断标准与分级标准,确诊为 COPD II ~ III 级。

3. 统计学方法

老年 COPD 组与老年对照组所测指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

结 果

1. 老年 COPD 组与老年对照组血、尿骨代谢生

化指标的比较,见表 1。骨形成指标 ALP 和 BCP 老年 COPD 组较对照组增高,但无统计学意义。骨吸收指标中 HOP/Cr 和 Ca/Cr 老年 COPD 组较对照明显增高($P < 0.05$);TRAP 和 Co I 末端肽轻度增高,两组比较无明显差异性。

表 1 两组骨代谢生化指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

检测项目	老年 COPD 组 $n = 110$	老年对照组 $n = 50$
ALP(U/L)	67.6 $\pm$ 15.7	62.8 $\pm$ 16.2
TRAP(U/L)	9.6 $\pm$ 4.1	9.3 $\pm$ 3.8
Ca/Cr(mg/g)	97.9 $\pm$ 70.6*	92.6 $\pm$ 42.5
HOP/Cr(mg/g)	27.8 $\pm$ 26.3*	21.4 $\pm$ 8.7
25-OH-D ₃ (nmol/L)	44.6 $\pm$ 28.4	30.9 $\pm$ 12.3
BCP(μ g/L)	4.5 $\pm$ 5.2	3.6 $\pm$ 4.1
CT(ng/L)	34.8 $\pm$ 29.0	41.2 $\pm$ 21.7
Co I 末端肽(μ g/mmol)	302.8 $\pm$ 213.0	292.3 $\pm$ 221.0

2. 两组 BMD、FEV₁、PO₂、PCO₂ 测定结果比较,见表 2。老年 COPD 组 T₁₂和 L₁-L₂ 的 BMD 分别比对照组降低 33%、34% 和 35%,差异有显著性($P < 0.05$)。老年 COPD 组 FEV₁ 和 PO₂ 显著低于对照组($P < 0.01$),PCO₂ 两组比较差异无显著性。

老年 COPD 组骨代谢生化指标和 BMD 与血 PO₂、PCO₂ 及 pH 值相关性分析中,与 PO₂ 呈显著相关($P < 0.01$),而与 PCO₂ 等其他指标无明显相关性。

表 2 两组 FEV₁、PO₂、PCO₂ 及胸腰椎 BMD 测定结果($\bar{x} \pm s$)

检测项目	老年 COPD 组 $n = 110$	老年对照组 $n = 50$
FEV ₁ %	49.7 $\pm$ 8.8*	92.8 $\pm$ 10.6
PO ₂ mmHg	56.6 $\pm$ 9.2*	78.4 $\pm$ 8.6
PCO ₂ mmHg	43.8 $\pm$ 10.7	41.5 $\pm$ 5.4
T ₁₂ mg/cm ³	-2.56 $\pm$ 1.68*	-1.72 $\pm$ 0.46
L ₁ mg/cm ³	-2.61 $\pm$ 0.97*	-1.73 $\pm$ 1.22
L ₂ mg/cm ³	-2.59 $\pm$ 1.34*	-1.68 $\pm$ 0.86

讨 论

老年人由于呼吸系统结构上的老化及功能的降低,易受各种致病源的侵袭,引发各种呼吸系统疾病。临床最常见的是支气管炎、肺气肿而形成 COPD。老年 COPD 由于支气管黏膜和柱状上皮细胞变性、坏死、增生、再生或鳞状化生,纤毛黏膜倒状以致脱落,杯状细胞增生,黏液腺肥大、增生,分泌过度旺盛,造成气流受阻影响呼吸功能^[1],引起慢性呼吸衰竭,导致全身各脏器慢性缺氧。

骨质疏松是一种以骨量减少,骨组织微结构破坏为特征的全身性骨代谢疾病。骨在整个生命过程中都具有新陈代谢的活性,骨形成、骨吸收和静止 3 个阶段构成了骨重建的全过程。破骨细胞清除旧的

矿物质,成骨细胞形成类骨质并进行矿化。因此,骨代谢的过程往往能反映破骨细胞和成骨细胞的活动和骨基质、骨矿物质的变化。破骨细胞是骨吸收的惟一功能细胞。TRAP 是酸性磷酸酶(ACP)的同工酶之一,骨组织为 TRAP 的主要来源。破骨细胞将 TRAP 释放入循环系统,TRAP 被认为直接参与破骨细胞的骨吸收过程^[2];血清中 TRAP 活性水平被认为是反映破骨细胞功能以及临床判断骨吸收的敏感而特异的指标^[3]。成熟的成骨细胞具有特异性分泌 I 型胶原、骨钙素和大量 ALP,其中 I 型胶原与成骨细胞结合可提高成骨细胞的成骨能力。在骨改建与骨塑造的过程中,由破骨细胞引起的“骨吸收”与由成骨细胞引起的“骨形成”间的“耦联”,是维持骨结构完整性及合适骨强度的关键环节^[4]。由于骨细胞的活动,新骨不断形成,矿物盐不断被沉积到骨骼上,同时又不断地从骨骼中释放到血循环中,因此通过测定血、尿中一些骨代谢生化指标,可间接了解骨代谢的状况。老年 COPD 患者的骨代谢指标中,反映骨吸收的指标(HOP/Cr, Ca/Cr)明显升高;而骨形成指标(BCP, ALP)仅轻度增高。表明老年 COPD 患者的骨代谢,在骨吸收增加的同时,骨形成也有增加倾向,但骨吸收大于骨形成,属高转换型 OP^[5]。

本资料结果表明,BMD 及骨代谢生化指标的改变与 PO₂ 的下降呈显著正相关,与 PCO₂ 及其他指标无明显相关性。老年 COPD 过程中骨代谢可发生如下变化:(1)长期慢性缺氧可导致各系统组织器官的结构、功能发生一系列病理变化引起代谢障碍;(2)缺氧使细胞线粒体氧化过程障碍,无氧糖酵解过程增强,ATP 产生减少,影响胶原合成;(3)慢性缺氧使 1- α 羟化酶活性降低,1,25(OH)₂D₃ 合成下降,肠钙吸收下降,骨基质成熟障碍,基质分解,钙盐丢失^[6];(4)胃肠道缺氧,致消化吸收功能减退,引起钙及维生素 D 吸收减少;(5)慢性消耗长时期营养失调,维生素 D 缺乏引起钙磷代谢紊乱而造成骨代谢障碍。研究表明,显著低氧血症是老年 COPD 患者发生 OP 的危险因素之一,COPD 病程越长,OP 的发生率越高。

参 考 文 献

1 方焱,主编. 现代内科学,北京:人民军医出版社,1995. 1412-1434.
2 Nakanishi M, Yoh K. Improved method for measuring tartarate-resistant acid phosphatase activity in serum. Clin Chem, 1998,44:221-235.
3 Hayman AR, Cox TM. Purpose acid phosphatase of the human macrophage and osteoclast. J Biol Chem, 1994,269:1294-1300.

中药低剂量组虽显著高于假手术组 ($P < 0.05$), 但仍显著低于去卵巢组 ($P < 0.01$)。其中中药高、低剂量组之间及中药组与尼尔雌醇组之间相比则差异无显著性, 见表 2。

4. 骨组织形态学观察

去卵巢组股骨干骺端骨小梁明显变稀疏、断裂, 皮质骨变薄, 骨髓腔相对扩大, 部分区域骨小梁消失。对照组及治疗组股骨干骺端骨小梁丰富, 皮质骨致密, 小梁排列以纵向为主。在皮质骨形成表面, 治疗组均可见成对状排列、似上皮细胞样覆盖于新生骨表面的成骨细胞。

讨 论

去卵巢后大鼠体重明显增加, 原因可能与低雌激素状态下的脂代谢紊乱有关, 也可能是去卵巢后大鼠抗骨质疏松的一种保护性反应。体重增加可部分抑制去卵巢大鼠的骨量丢失^[4]。中药高、低剂量组均能抑制去势后大鼠的体重增加, 使其维持在正常水平。

骨质疏松的主要特征为骨量减少, 骨微结构改变。动物没有骨质疏松的诊断标准, 主要是比较骨量大小, 而骨密度则是量化骨量的重要指标。故通过比较骨密度的变化和骨形态学的改变可以比较准确地反映其骨质疏松的程度。本实验结束时, 与假手术组比较, 去卵巢组大鼠骨密度明显降低, 股骨干骺端骨小梁稀疏、断裂, 表明大鼠骨质疏松模型建立成功。用药 10 w 后, 中药高、低剂量组骨密度明显增加, 骨小梁较丰富, 显示补肾中药益坤精胶囊对去卵巢所致的骨质疏松具有良好的防治作用。

本实验结束时, 与假手术组相比, 去卵巢组大鼠骨组织中 IL-6 含量明显增高。IL-6 可由成骨细胞、破骨细胞、造血干细胞、基质细胞、单核细胞等分泌, 是骨吸收的诱导剂, 与绝经后骨转换失衡有密切关系。研究证实, IL-6 可增加破骨细胞形成, 刺激骨吸收。IL-6 主要作用于破骨细胞的早期阶段, 刺激早期的破骨细胞前体分裂增殖^[5]。IL-6 还刺激正常成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝^[6]。此外, IL-6 通过胶原酶的释放而加强骨基质降解。且 IL-6 能和其他

的细胞因子、激素产生协同作用, 共同调节破骨细胞的形成, 使骨吸收作用大大增强^[7]。IL-6 的产生受多种因素调节, 实验证明, E_2 、IL-1、 PGE_2 、TNF- α 、PTH、1,25(OH) $_2D_3$ 等均能作用于成骨细胞, 使之释放 IL-6, 刺激破骨细胞前体的形成和分化, 激发破骨细胞的活性, 促进骨吸收, 最后形成骨质疏松^[8]。而雌二醇、睾酮、孕酮则抑制这些因子刺激的 IL-6 分泌^[9], 但细胞因子刺激 IL-6 的产量较全身激素刺激要大的多。

本实验结果表明, 大鼠切除双侧卵巢后, 由于雌激素减少, 对 IL-6 抑制作用减弱, 使大量 IL-6 进入骨的微环境, 刺激更多的破骨细胞生成, 导致骨吸收活性增强, 骨小梁数目减少, 骨量下降。而用补肾中药治疗后, 抑制了 IL-6 的分泌, 减轻了由于骨吸收增加而引起的骨量和骨微结构的变化。本实验进一步证实了 IL-6 在去卵巢大鼠骨吸收中起着重要作用, 补肾中药抗骨质疏松的作用部分是通过抑制 IL-6 产生而介导的。

参 考 文 献

- 1 Munay GR, Boyce BF, Yoneda T, et al. Cytokines and bone remodeling. In: Marcus R, ed. Osteoporosis. Academic Press, 1996. 301-313.
- 2 Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis-the second decade. Endocrinology, 1998, 139:2659-2661.
- 3 Ishimi Y, Miyaura CH, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoblast and induce bone resorption. J Immunol, 1990, 145:3297-3303.
- 4 Wronski TJ, Schenck PA, Cintron M, et al. Effect of body weight on osteopenia in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int, 1987, 40:155-159.
- 5 Gowen M. Reply the bone loss activity of interleukin-6. J Bone Miner Res, 1991, 6:1145-1148.
- 6 Pivrotto LA, Cissel DS, Keeting PE. Sex hormones mediated interleukin-1 beta production by human osteoporosis HOBIT cells. Mol Cell Endocrinol, 1995, 111: 67-74.
- 7 Mannolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. N Engl Med 1995, 332:305-311.
- 8 De LA Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone related protein *in vivo*. J Clin Invest, 1995, 95:2846-2852.
- 9 Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: antiosteoporotic effect. Science, 1993, 260. 626-627.

(收稿日期:2004-07-08)

(上接第 487 页)

- 4 张兴凯, 杨庆铭. 骨质疏松症成骨细胞生物学特征的体外研究. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10:50.
- 5 薛延, 主编. 骨质疏松症诊断与治疗指南. 北京: 科学出版社,

1999. 320-321.

- 6 Kumeda Y, Lnaba M, Nishizawa Y. Secondary osteoporosis and its treatment diabetes mellitus. Japan Clin Med, 1998, 56:1579-1586.

(收稿日期:2004-05-18)