

老年男性慢性阻塞性肺疾病患者骨代谢的研究

李卫 苗懿德

摘要: **目的** 探讨影响老年男性慢性阻塞性肺疾病患者骨代谢变化的相关因素。**方法** 采用双能 X 线骨密度仪测量 40 例老年男性 COPD 患者骨密度并检测其肺功能。以骨钙素 (BGP) 和 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP) 作为反映骨形成及骨转换的指标, 以尿脱氧吡啶啉排泄率 (D-Pyr/Cr) 作为反映骨吸收的指标; 观察参与骨代谢的相关激素如生长激素 (GH)、甲状旁腺激素 (PTH)、25-羟维生素 D₃、降钙素 (CT)、雌二醇 (E₂)、睾酮 (T) 等以及骨代谢相关细胞因子如白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、瘦素 (Leptin)、胰岛素样生长因子-I (IGF-I), 测定上述指标并记录其年龄、身高、体重及吸烟情况等, 与 40 例对照组比较。**结果** COPD 组中骨质疏松组 Leptin、IGF-I 均明显低于非骨质疏松组。以 COPD 组患者骨密度为因变量进行回归分析, 瘦素、IGF-I、FEV₁/FVC% 与 Ward' s 区骨密度的标准化回归系数较其他因素为高。**结论** 慢性阻塞性肺疾病继发骨质疏松症为高转换型; 在 COPD 患者中 IL-6、TNF- α 等促进破骨细胞性因子增多, 而 IGF-I 等成骨细胞性因子减少, 使骨吸收超过骨形成, 从而促进了骨质疏松症的发生。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松症; 骨密度; 细胞因子

Study of bone metabolism in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease LI Wei, MIAO Yide. Department of Gerontology, People's Hospital, Beijing University, Beijing 100044, China

Abstract: **Objective** To explore the related factors to bone metabolism in patients with COPD in aged men. **Methods** Hipbone and lumbar vertebra bone mineral density in 40 elderly male patients with COPD were measured by dual energy X-ray absorptiometry and their pulmonary function were also tested. The BGP and PINP were used as markers for bone formation and bone turnover, and D-Pyr / Cr for the bone absorbable. GH, PTH, 25- (OH) D₃, CT, E₂, T, IL-6, IL-8, TNF- α , leptin and IGF-I were measured. **Results** The levels of leptin and IGF-I in osteoporotic subjects were significantly lower than that of the non-osteoporotic subjects of the COPD group. With the bone mineral density of the COPD group as dependent variance to make multiple linear regression analysis, the results showed that the standardization regression coefficient of leptin, IGF-I and FEV₁/FVC% with the bone mineral density of Ward's area were higher than other factors. **Conclusions** Chronic obstructive pulmonary diseases induced osteoporosis is high change-over pattern osteoporosis; The osteoclastic factors such as IL-6 and TNF- α increase and the osteoblastic factors such as IGF-1 decrease in COPD patients. The more re-absorption of bone tissues over bone formation might accelerate osteoporosis.

Key words: Chronic obstructive pulmonary diseases; Osteoporosis; Bone mineral density; Cytokine

在我国, 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症均为常见病。有研究发现 COPD 患者比一般人群骨质疏松症的发病率高, 但机理不明。因此, 筛查 COPD 病人的骨质疏松症, 寻找其易发生骨质疏松的原因

至关重要。本文着重对 40 例老年男性 COPD 患者的骨代谢生化指标、骨代谢相关激素和细胞因子及骨密度进行测定和初步分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 慢性阻塞性肺疾病组

作者单位: 100044 北京, 北京大学人民医院

通讯作者: 李卫, Email: easy@sohu.com 或 Liwei2005@med-mail.com.cn

随机抽取我科 2002~2003 年住院的老年男性 COPD 患者 40 例, 平均年龄 76.4 岁, 诊断标准参照中华医学会呼吸学会 2002 年制定的“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”中的诊断标准, COPD 病史平均 10 年以上, 均为慢性支气管炎并发性阻塞性肺气肿且无肺心病合并症, 以治疗后缓解期患者作为研究对象。

1.1.2 对照组

与慢性阻塞性肺疾病组同期住院患其他疾病的老年男性者及健康体检老年男性共 40 例, 平均年龄 74.2 岁, 经病史、体征及实验室检查排除 COPD, 并除外其他慢性肺疾病及其他影响骨代谢的疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 骨密度测量方法

采用美国 Hologic Delphi A 70907 双能 X 线骨密度仪测定骨密度 (BMD, mg/cm^2), 部位为腰椎 ($L_1 \sim L_4$) 及左髌部, 包括股骨颈 (Neck)、大转子 (Troch)、转子间 (Inter)、股骨颈小梁三角 (Ward' s area)。

1.2.2 肺功能和血气分析的测定方法

应用美国 GOULD 公司 Sensormedics 6200 肺功能仪, 自动记录 FEV_{pred}、FEV₁ 占预计值%、FEV₁/FVC%、RV/TLC 等。使用德国拜尔公司 348 血气分析仪进行测定。

1.2.3 各项实验室指标的测定

于晚 8 时禁食, 次晨空腹采血, 送放射免疫实验室储低温冰箱成批检测。Leptin、PTH、BGP 及 h-CT 均采用中国原子能科学研究院提供的试剂盒。

T、E₂ 采用芬兰 PerkinElmer 公司提供全自动时间分辨荧光免疫分析仪及试剂盒。GH 采用美国 DPC 公司提供试剂盒。IL-6、IL-8 及 TNF- α 均采用天津九鼎医学生物工程有限公司试剂盒。PINP 采用芬兰 ORION 公司的试剂盒。25-(OH) D₃ 采用美国 DiaSorin 公司试剂盒。IGF-1 采用法国 IMMUNO-TECH 公司试剂盒。D-Pyr/Cr 测定采用拜尔公司 D-Pyr 试剂盒及 ACS180 全自动化学发光免疫分析仪。

1.3 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计分析软件, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 或 $\bar{x} \pm s_x$ 表示, 组间比较采用 t 检验、方差分析以及协方差分析等, 参数间相关分析采用多元线性回归, $P < 0.05$ 为检验的显著性水平。

2 结果

2.1 调整身高、体重因素后各观测指标比较

2.1.1 COPD 组与对照组比较

分析表明两组在年龄分布上无显著性差异, COPD 组较对照组体重指数偏低, 而吸烟量显著升高。COPD 组 PINP ($P < 0.05$)、D-Pyr/Cr ($P < 0.01$) 高于对照组, BGP ($P > 0.05$) 低于对照组 (表略)。校正体重指数因素后进一步比较, COPD 组 IL-8、TNF- α 及 D-Pyr/Cr 均显著高于对照组, IGF-I 显著低于对照组, 见表 1; 各部位骨密度均低于对照组, 以 Ward' s 区、股骨颈为显著 ($P < 0.05$)。

表 1 调整体重指数因素后 COPD 组与对照组细胞因子及骨代谢生化指标比较 ($\bar{x} \pm s_x$)

项目	对照组	COPD 组
例数	40	40
IL-6 (pg/ml)	66.615 $\pm$ 4.084	73.652 $\pm$ 4.084
IL-8 (ng/ml)	0.227 $\pm$ 0.014	0.270 $\pm$ 0.014 *
TNF- α (ng/ml)	0.737 $\pm$ 0.035	0.889 $\pm$ 0.035 **
IGF-I (ng/ml)	24.945 $\pm$ 1.249	20.735 $\pm$ 1.249 *
PINP ($\mu\text{g}/\text{L}$)	27.517 $\pm$ 1.755	30.380 $\pm$ 1.755
D-Pyr/Cr (nMD-Pyr/mMCR)	3.645 $\pm$ 0.296	4.416 $\pm$ 0.296 *

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.1.2 COPD 组中骨质疏松组与非骨质疏松组比较

根据骨密度将 COPD 组分为骨质疏松组 (17 例) 与非骨质疏松组 (23 例)。两组在年龄、身高、吸烟量方面无显著性差异, 但体重指数 ($P < 0.01$)

有差异, 因此校正体重指数因素后再比较, Leptin、IGF-I 在骨质疏松组显著低于非骨质疏松组, 见表 2。

表 2 调整体重指数因素后 COPD 组中骨质疏松组与非骨质疏松组细胞因子、骨代谢相关激素及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

项目	非骨质疏松组	骨质疏松组
例数	23	17
E ₂ (pg/ml)	0.089±0.005	0.079±0.006
T (ng/ml)	17.247±0.975	14.801±1.151
Leptin (ng/ml)	8.343±0.502	6.222±0.593*
IGF-I (ng/ml)	25.144±1.482	15.120±1.750**
PINP (pg/L)	30.247±0.502	33.624±2.545
D-Pyr/Cr (nMD-Pyr/mMCR)	4.326±0.471	5.085±0.556

注: *P<0.05, **P<0.01

2.2 分组骨密度比较 (单位: g/cm²) 烟者) 和不吸烟组 (n=8)。COPD 组中吸烟者高达 80%, 吸烟量平均为 655 支/年。吸烟组各部位骨密度均明显低于不吸烟组, 见表 3。

2.2.1 COPD 组中吸烟组和不吸烟组骨密度比较 将 COPD 组又分为吸烟组 (n=32, 包括已戒

表 3 COPD 组中吸烟组与不吸烟组各部位骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	不吸烟组	吸烟组
例数	8	32
Neck	0.824±0.077	0.674±0.107△△
Troch	0.755±0.075	0.589±0.088△△
Inter	1.169±0.018	0.937±0.149△△
Ward' s	0.700±0.130	0.408±0.087△△
L ₁	0.992±0.137	0.777±0.194△△
L ₂	1.093±0.165	0.862±0.192△△
L ₃	1.103±0.209	0.892±0.216△
L ₄	1.126±0.178	0.947±0.226△

注: △P<0.05, △△P<0.01P

2.2.2 体重指数小于和大于 21 kg/m² 两组骨密度比较 将 COPD 组分为体重指数小于和大于 21 kg/m² 组, 结果见表 4。

表 4 体重指数小于 21 kg/m² 组和体重指数大于 21 kg/m² 组各部位骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	体重指数大于 21kg/m ² 组	体重指数小于 21kg/m ² 组
例数	30	10
Neck	0.737±0.096	0.604±0.123▲▲
Troch	0.647±0.094	0.546±0.115▲
Inter	1.035±0.141	0.830±0.126▲▲
Ward' s	0.498±0.150	0.366±0.104▲
L ₁	0.857±0.212	0.682±0.068▲
L ₂	0.948±0.220	0.789±0.097▲
L ₃	0.978±0.246	0.802±0.067▲
L ₄	1.029±0.239	0.842±0.103▲

注: ▲P<0.05, ▲▲P<0.01

2.3 COPD 组中骨质疏松组与非骨质疏松组肺功能及血气分析结果比较 差异。

2.4 多元线性回归分析

2.4.1 以所有观察对象的骨密度为因变量, 对各指标做多元线性回归分析, 结果表明, Ward' s 区骨密度为因变量时, 回归模型 R²=0.713, R²_{adj}=0.689。

测定各项肺功能指标并在 COPD 组中骨松组与非骨松组进行比较, 结果显示各项肺功能指标均有显著性差异 (P<0.01), 血气分析比较无显著性

其中体重指数、IGF-I、 E_2 、T 的标准化回归系数 ($Beta$) 较其他因素为高并有统计学意义。对髋部骨密度做回归分析, E_2 ($P < 0.01$)、T ($P < 0.05$)、IGF-I ($P < 0.01$) 的标准化回归系数较高。

2.4.2 以 COPD 组患者的骨密度为因变量, 对包括肺功能指标在内的各项指标做多元线性回归, 结果表明 Ward's 区骨密度为因变量时, $R^2_{adj} = 0.941$, 瘦素、IGF-I、 $FEV_1/FVC\%$ 、GH、PINP、IL-8 均进入方程。对髋部及腰椎骨密度做回归分析, 仍显示瘦素 (髋部 $Beta = 0.584$ 、腰椎 $Beta = 0.629$)、IGF-I (髋部 $Beta = 0.340$ 、腰椎 $Beta = 0.797$)、 $FEV_1/FVC\%$ (腰椎 $Beta = 0.509$) 与骨密度高度相关。

3 讨论

本研究中老年男性慢性阻塞性肺疾病患者各部位骨密度明显低于对照组, 根据 WHO 提出的诊断标准^[1,2], 本研究中 COPD 组并发骨质疏松的比例为 42.5%, 高于对照组 (32.5%), 表明 COPD 患者比同年龄组人群易发生骨质疏松。由于吸烟是引起 COPD 的重要因素之一^[3]; 又是骨质疏松的独立危险因素^[4]; 因此将 COPD 组分为吸烟组和不吸烟组, 结果显示在 COPD 组中吸烟者比不吸烟者骨密度明显降低, 证实吸烟是 COPD 患者的骨质疏松高危因素之一。COPD 组体重指数明显低于对照组, 而 COPD 组中体重指数小于 21 kg/m^2 组 (占 25%) 比体重指数大组 (占 5%) 各部位骨密度值均明显降低。将 COPD 组分为骨质疏松组和非骨质疏松组, 两组吸烟指数无显著性差异, 而体重指数在骨质疏松组显著降低, 说明除吸烟因素外, 低体重可能是 COPD 患者骨质疏松的另一个独立危险因素。在消除体重指数因素后, COPD 患者 D-Pyr/Cr 仍明显高于对照组 ($P < 0.05$), 并且在 COPD 患者中, 骨松组与非骨松组的骨代谢生化指标比较也显示类似的结果, 反映 COPD 骨代谢的主要变化为破骨功能提高; 因此, COPD 患者的骨代谢变化为高转换型。

目前认为 $FEV_1/FVC\%$ 是检测轻度 COPD 的一项敏感指标, 而 FEV_1 占预计值%对于临床上判断中、重度 COPD 病情具有重要价值^[5]。肺功能检查是诊断 COPD 的金标准, $FEV_1/FVC\%$ 及 FEV_1 占预计值%对确定气流阻塞及其程度具有重要意义^[6]。肺功能与骨密度的多元回归分析表明, $FEV_1/FVC\%$ 与股骨 Ward's 区、腰椎骨密度正相关, 故

而推测肺功能状况对 COPD 患者骨代谢有一定影响。

COPD 气道炎症是涉及多种炎症细胞相互作用的慢性炎症。长期慢性炎症刺激可导致病人免疫功能改变, 使细胞因子异常升高, 网络应答紊乱^[7]。本研究中, 调整体重指数因素后 IL-8 和 TNF- α 在 COPD 组明显升高, Leptin 和 IGF-I 降低; 在 COPD 骨质疏松组中瘦素和 IGF-I 也显著低于非骨质疏松组。多元线性回归分析表明, IGF-I 在 COPD 组中依然显示与骨密度呈较强的相关性, 提示 IGF-I 在老年男性 COPD 继发骨松中起重要作用。同时, Leptin 及 IL-8 在对 COPD 组骨密度做相关分析中也显示出较明显作用, 因此推测瘦素对老年男性 COPD 患者骨代谢可能有一定影响。IL-6 介导 PTH、 $1, 25-(OH)_2D_3$ 和 TNF- α 等对破骨细胞的作用。雌激素、睾酮能抑制 IL-6 的生成, 是性激素抑制骨吸收作用的机理之一。TNF- α 能刺激破骨细胞分化和增加破骨细胞活性, 并对成骨细胞增殖有刺激作用。雌激素还可抑制 TNF- α 诱导的成骨样细胞分泌 IL-6 的作用。生长激素、雌二醇、PTH、 $1, 25-(OH)_2D_3$ 等都能调节培养骨细胞 IGF-I mRNA 表达以及 IGF-I 的产生。瘦素可能通过刺激骨髓基质向成骨细胞分化, 而促进成骨。因此, IL-6、IL-8 和 TNF- α 可能通过细胞因子间相互作用参与对 COPD 患者骨代谢的影响。综上, COPD 患者的骨质疏松的可能机制是多方面且错综复杂的。

【参考文献】

- [1] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen CJ, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9: 1137-1141.
- [2] Nih consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA, 2001, 285: 785-795.
- [3] 翁心植. 慢性阻塞性肺疾病与肺原性心脏病. 北京: 北京出版社, 1999. 1: 12-17.
- [4] 史铁繁. 协和内分泌和代谢学. 北京: 科学出版社, 2000. 1502.
- [5] National Institutes of Health. National heart, lung and blood institute. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1256-1276.
- [6] 中华医学会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25: 453-460.
- [7] 程龙, 李建生, 马利军, 等. 老年细菌性肺炎患者免疫功能的变化. 中华老年医学杂志, 2001, 20: 433-436.

(收稿日期: 2004-08-12)