

慢性阻塞性肺疾病并发骨质疏松的常见原因分析

汪为民 李红

中图分类号: R563.8 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-1033-04

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者存在诸多影响骨质代谢的因素,导致骨质疏松的发生,严重威胁着患者的身心健康。其中吸烟、低氧血症与高碳酸血症、营养不良与低体重、糖皮质激素的应用、免疫及细胞因子的作用、血液高凝状态、废用性萎缩等都起到一定的作用。可以将骨质疏松当作 COPD 肺外疾病表现考虑,也可以认为 COPD 是骨质疏松的危险因素。尽管慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的机制尚未完全明确,但了解二者的相关性对于指导临床治疗,提高慢性阻塞性肺疾病患者的生存质量有重要意义。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松; 原因

Analysis of common causes of chronic obstructive pulmonary disease-associated osteoporosis WANG

Weimin, Li Hong, Department of Geriatrics, the First People Hospital of Huai'an, Jiangsu 223300, China

Abstract: Many factors affecting bone metabolism exist in the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These factors can induce osteoporosis and seriously threaten the health of the patients. Among others, smoking, hypoxemia and hypercapnia, malnutrition and low weight, glucocorticoid application, immunity and cytokines, high coagulation status, and atrophy due to disuse play certain role. Osteoporosis can be considered as the extra pulmonary disease of COPD, or COPD can be considered as the risk factor of osteoporosis. Although the mechanism of chronic obstructive pulmonary disease accompanied by osteoporosis is not completely clarified, a thorough understanding of the relationship between COPD and osteoporosis is significant for clinical treatment and improvement of life quality of COPD patients.

Key words: COPD; Osteoporosis; Factors

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive pulmonary disease, COPD)与骨质疏松(Osteoporosis, OP)均为常见性、多发性疾病。COPD 具有较高的病死率,在全球范围内,已成为老年人死亡的第四位原因。骨质疏松被认为是世界上发病率、死亡率高及保健费用消耗大的疾病^[1]。

骨质疏松症是以骨量减少、骨组织显微结构退化(松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少;皮质骨多孔、变薄)为特征,以致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身骨病^[2]。继发性骨质疏松症是由某些疾病或药物病理性损害骨代谢所诱发,如代谢

性疾病、内分泌疾病、结缔组织疾病和影响骨代谢的药物等,可由一种致病因素或多种致病因素引起。慢性阻塞性肺疾病是一种气流受限性疾病,气流受限不完全可逆。气流受限通常是不断进展的,并最终导致体力活动减少。COPD 逐渐的被认为是一种全身性疾病,肺外的影响包括骨骼肌肉功能障碍、骨质丢失和骨质疏松^[3-4]。中重度 COPD 患者往往合并骨质疏松症^[5],有研究显示 COPD 患者有 20% ~ 58% 并发骨质疏松^[6-8],相对危险度为 3.1^[9]。COPD 患者容易继发骨质疏松的原因是多方面的,下面就目前国内外研究进展作一综述。

1 吸烟

吸烟是 OP 独立的危险因素,而 COPD 患者往往有重度吸烟史。烟草燃烧后可以产生 NO,被氧化为 NO₂,NO₂ 作为趋化因子促使炎症细胞聚集并

作者简介:汪为民,电话:15052624526 Email: weiminwang2480

@sina.com

作者单位: 223300 南京医科大学附属淮安第一医院 老年医学科

释放蛋白酶,当超过 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶中和限度时,可能会影响破骨细胞功能^[10],促使 OP 形成。烟草中的尼古丁、氰化物能干扰成骨细胞功能,使成骨活性减少,破骨活动增加,而且能抑制肠道对钙的吸收,促进 OP 发生。多家研究报道证实吸烟者骨量减少,脊椎骨折危险性增加 23 倍,髌骨骨折危险性增加 17 倍^[11,12]。

2 低氧血症与高碳酸血症

COPD 是以气流阻塞为特征,严重时出现呼吸衰竭,表现为低氧血症和高碳酸血症。气流阻塞影响肺通气功能,即出现缺氧,研究发现 COPD 患者骨密度与健康对照组相比有显著性差异($P < 0.001$),而且还发现骨密度与 FEV1 之间存在相关性($r = 0.415, P < 0.05$)^[13]。长期缺氧可以造成胃肠道淤血,进食减少,钙磷吸收障碍,缺氧可以导致线粒体氧化障碍,无氧酵解增加,ATP 形成不足,影响成骨细胞活力与胶原合成酶功能^[14],骨基质成熟障碍,基质分解,钙盐丢失^[15]。病情严重者可出现高碳酸血症,致组织细胞缺氧,抑制肾小管排酸,并使其泌 H⁺ 功能下降,促使大量阳离子如 K⁺、Na⁺、Mg²⁺、Ca²⁺ 等从尿中排出,血中游离钙浓度降低,最终引起继发性甲状旁腺功能亢进,从而破骨细胞活性增强,骨吸收增加,导致骨量的丢失,骨密度减低。有人发现慢性阻塞性肺疾病患者骨量的丢失与高碳酸血症和(或)呼吸性酸中毒相关,其骨密度测定值与二氧化碳分压(PCO₂)呈负相关^[16]。

3 营养不良与低体重

营养不良是 COPD 重要的合并症,60% 的 COPD 患者伴有营养状态不良。通常认为老年 COPD 患者营养不良导致钙的摄入与骨基质蛋白合成不足,从而导致骨形成不足,发生骨质疏松。骨量与人体质量指数(body mass index, BMI)有直接关联,营养不良患者通常 BMI 显著降低。有观察表明,男性和女性 BMI 高 BMD 也高^[17],这可能与骨承受的负荷增加有关。Incalzi RA 等^[18]应用双能 X 线吸收测量法(Dual energy x-ray absorptionmetry, DEXA)测定 104 例慢性阻塞性肺病患者稳定期腰椎和股骨颈骨密度,并用 Logistic 回归分析骨质疏松相关因素,发现体重指数小于或等于 22 kg/m² 与骨质疏松发病相关,指出营养状况差的 COPD 患者更易发生骨质疏松。营养不良引起 BMD 下降原因可能是由于 COPD 病变不仅局限于肺部,而且为全身

炎症反应^[19]。如 TNF- α 为一种前炎症细胞因子,可引起 COPD 患者营养不良^[20]。而 TNF- α 是有效的骨胶原合成抑制剂和破骨细胞骨吸收刺激因子,造成骨量丢失。

4 废用性萎缩

慢阻肺患者由于长期处于缺氧状态,特别是急性加重期患者,长期卧床,体力活动受限,户外活动减少,机械应力下降,从而导致成骨细胞活性降低,日晒减少亦导致维生素 D 合成减少,钙的吸收减少^[21],易出现骨质疏松及椎体压缩性骨折。

5 糖皮质激素的应用

长期规律的吸入糖皮质激素较适用于 FEV1 < 50% 预计值(Ⅲ级和Ⅳ级)并且有临床症状以及反复加重的 COPD 患者。这一治疗可减少急性加重频率,改善生活质量^[22]。多数学者认为,长期应用糖皮质激素可以引起骨质疏松。激素使成骨细胞成骨活力减少,肠内钙吸收障碍,引起甲状旁腺机能亢进,从而使骨质减少。一方面,激素降低卵巢、睾丸、肾上腺的性激素合成与分泌,减少胃肠钙吸收,增加肾脏钙排泄,引起继发性甲旁亢;另一方面,直接抑制成骨细胞的功能,刺激破骨细胞的活动,增加骨组织对 PTH 和 1,25-(OH)₂-D₃ 的敏感性,从而造成成骨作用减弱,破骨作用增强,钙盐丢失,导致骨质疏松发生。严重时可发生骨折^[23]。有报道认为强的松 7.5 mg/日连续服用 1 年或 10 mg/日连续服用 6 个月,骨折的发生率可达 20 - 40%。慢性口服糖皮质激素时间大于 1 个月、剂量 $\geq$ 每天 7.5 mg 者,应该接受骨质疏松筛查^[24]。目前主张在 COPD 急性发作期或缓解期采用吸入激素联合支气管扩张剂治疗,然而有研究报道,通过对骨密度影响的研究,发现吸入激素者股骨颈和腰椎骨密度减少,与安慰剂组相比有显著差异^[25]。

6 免疫因素和细胞因子的作用

骨质疏松是由于破骨细胞(骨吸收)和成骨细胞(骨形成)之间的平衡被打乱,破骨细胞的功能受骨保护素的调节,骨保护素能够激活核因子-KB 和它的配体;T 细胞和致炎细胞因子,肿瘤坏死因子- α 可溶性受体,IL-1 和 IL-6,能够诱导其配体的表达,从而促进骨的吸收^[26]。的确,在 COPD 患者中能够检测到高水平的 IL-6 和 TNF- α 可溶性受体 I 和 II^[27]。而 COPD 患者存在的系统性炎症能够导致骨

质疏松,以低骨质量、骨结构破坏为特征,从而导致骨强度减低、增加骨折风险^[28]。

7 血液高凝状态

COPD 患者多长期卧床,而且长期体内缺氧及应用糖皮质激素亦可造成血液粘度增加,血液流动减慢,导致骨骼血液循环障碍,动脉供血不足或静脉淤血,这些可引起破骨细胞活性增加,从而导致骨质疏松^[29]。

8 维生素 D 缺乏

维生素 D3 可以促进小肠粘膜上皮细胞对钙的吸收,调节甲状旁腺激素的分泌,并对动员骨钙入血及钙在骨中沉积均有重要作用。慢性阻塞性肺疾病患者由于肾脏上皮细胞线粒体羟化酶的功能减弱导致 1-25(OH)2D3 生成减少,使钙的吸收减少。加之老年慢性阻塞性肺疾病患者,由于并发肺源性心脏病,气喘明显,户外活动较少,日晒不足,导致内源性维生素 D3 缺乏,从而增加了骨量丢失,导致骨质疏松的发生。Shan E 报道^[30],20% 的慢性阻塞性肺疾病患者可出现维生素 D3 的缺乏,这也是老年慢性阻塞性肺疾病患者继发骨质疏松症重要原因之一。

9 内分泌功能紊乱

COPD 可以引起内分泌功能紊乱,而内分泌功能的紊乱可以影响 OP 的发生。目前讨论的最多的为甲状旁腺激素(parathyroid hormone PTH)、降钙素(calcitonin CT)和性激素。COPD 患者 PTH 常明显升高,由于 COPD 患者存在低血钙及低血磷,低血钙使神经肌肉兴奋性增高,加重支气管平滑肌痉挛,从而导致肺的通气功能下降,氧分压及 FEV1 均下降。有研究发现,COPD 患者的 FEV1 及 PaO2 与骨密度呈显著的正相关。当低血磷时,细胞内磷从细胞内移出增多,细胞内缺磷,导致 2,3 二磷酸甘油酸形成减少,组织供氧降低,造成机体缺氧。PTH 是调节钙磷代谢的主要激素,其作用是造成低磷高钙。COPD 患者 PTH 显著增高,结果是磷丢失明显,这样,血钙/磷比值降低,导致成骨作用减弱。性腺机能减退是 OP 形成的重要原因,长期使用糖皮质激素(Glucocorticoids GC)在男性与女性均可引起性腺功能减退,GC 可以降低下丘脑分泌促性腺激素,GC 还可以降低对促性腺激素的反应,从而致雌激素产生减少,导致性腺机能减退,骨量丢失加速。CT 由甲状腺细胞产生,其与破骨细胞上的降钙素受体结

合后,细胞内的环腺苷酸产生增多,激活蛋白酶,抑制破骨细胞活性,并调节成骨细胞活性,促进成骨,并降低血钙,有文献报道^[31] COPD 急性发作期 CT 的血清浓度增高,而 Shane^[32]测定的结果与健康组之间比较无显著差异性。故 CT 与 COPD 继发 OP 是否相关尚不明确,需要进一步的研究。

总之,COPD 继发骨质疏松的发生是多种因素造成的,多项研究表明两者有极高的相关性,可以将 OP 当作 COPD 肺外疾病表现考虑^[33],也可以认为 COPD 是 OP 的危险因素,COPD 患者急性加重的各种原因及各种病理改变互为因果,形成恶性循环,加快和加重了骨质疏松的病情及发展过程。

【参考文献】

- [1] Inealz i RA Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2000, 94: 1079-1084.
- [2] 中国老年学学会骨质疏松委员会,骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- [3] Andreassen H, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur Respir J Suppl*, 2003, 46: 2-4.
- [4] Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1286-1293.
- [5] Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med*, 2003, 114: 10-40.
- [6] Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-across sectional study. *Respir Med*, 2007, 101: 177-185.
- [7] Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest*, 2002, 122: 1949-1955.
- [8] Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 691-695.
- [9] Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*, 2005, 128: 2099-107.
- [10] Shnae E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *The Am J Med*, 1996, 101(3): 262-269.
- [11] Seeman E, Feldman D, Kelessey J, et al. The effects of tobacco and alcohol use on bone Osteoporosis. New York, Academic Press, 1996, 577-597.
- [12] CooPerC, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study

- of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*, 1993, 137:1001-1005.
- [13] Engelen MP, Schols AM, Heidendal GA, et al. Dual-energy X-ray Absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(6):1298-1303.
- [14] 朱砚萍, 朱汉民, 徐怀玉, 等. 63 例老年男性慢性阻塞性肺病患者骨密度和骨代谢的改变. *中国骨质疏松杂志*, 2000, (6) 1:44-47.
- [15] Kumeda Y, Lanba M, Nishizawa Y. Secondary osteoporosis and its treatment diabetes mellitus. *Japan Clin Med*, 1998, 56: 1579-1586.
- [16] Dimai HP, Domej W, Leb G, et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *Bone Miner Res*, 2001, 16:2132-2141.
- [17] Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*, 1993, 137:1001-1005.
- [18] Incalzi RA, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in old men with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 94(11):1079.
- [19] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004, 59: 574-580.
- [20] Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1414-1418.
- [21] Nishimura Y, Nakata H, Tsusumi M, et al. Relationship between changes of bone mineral content and twelve-minute walking distance in men with chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Intern Med*, 1997, 36(7):450-453.
- [22] 中华医学会呼吸病学分会, 慢性阻塞性肺疾病学组, 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版) *中华结核与呼吸杂志*, 2007, 1(1):8-17.
- [23] 刘和娣, 李恩. 糖皮质激素继发骨质疏松的机理. *中华骨科杂志*, 1994, 4(14):233.
- [24] 李恩, 薛延, 王洪复, 等. 骨质疏松鉴别诊断与治疗北京: 人民卫生出版社, 2005:505.
- [25] Scanlon PD. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170 (12):2-9.
- [26] Ananda rajah AP, Schwarz EM. Anti-RANKL therapy for inflammatory bone disorders: mechanisms and potential clinical applications. *J Cell Biochem*. 2006, 97: 226-342.
- [27] Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 1259-1265.
- [28] Vogelmeier C, Bals R. Chronic obstructive pulmonary disease and premature aging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007, 175: 1217-21.
- [29] 王志文. 慢性阻塞性肺病和骨质疏松. *四川医学*, 2003, 24 (3):363-364.
- [30] Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*, 2004, 59 (7):574-580.
- [31] 杨福荫, 李国忠, 黄苗清等. 肺癌病人血清降钙素水平变化的临床意义. *北京大学学报*, 1991, 13(3):132.
- [32] Shane E, Silverberg SJ, Donovan, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *The Am J Med* 1996, 101(3):262-269.
- [33] A. G. N Agusa, A. Noguera, J. Saulea, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 21:347-360.

(收稿日期: 2011-05-27)

(上接第 1032 页)

- [15] O Verborgt, GJ Gibson, MB Schaffler, et al. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue *in vivo*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15:60-67.
- [16] Donahue HJ. Gap junctions and biophysical regulation of bone cell differentiation. *Bone*, 2000, 26:417-422.
- [17] LE Mulcahy, D Taylor, TC Lee, et al. RANKL and OPG activity is regulated by injury size in networks of osteocyte-like cells. *Bone*, 2011, 48:182-188.
- [18] Verborgt O, Tatton NA, Majeska RJ, et al. Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue: complementary roles in bone remodeling regulation? *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17(5):907-914.

(收稿日期: 2011-06-30)

慢性阻塞性肺疾病并发骨质疏松的常见原因分析

作者: [汪为民](#), [李红](#), [WANG Weimin](#), [LI Hong](#)
作者单位: [223300, 南京医科大学附属淮安第一医院 老年医学科](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111023.aspx