

慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松

杨金金¹ 程彩芹¹ 赵国阳^{2*}

1. 江苏大学医学院, 江苏 镇江 212013

2. 江苏大学附属医院骨科, 江苏 镇江 212001

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1378-04

摘要: 慢性阻塞性肺疾病患者骨质疏松的患病率较高, 骨折风险较大, 这给患者带来极大的痛苦和负担。慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的发生机制涉及多种因素, 其临床防治方法也涉及多个层面。本文从慢阻肺合并骨质疏松症的发病机制、如何预防以及治疗等方面展开, 探讨慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松研究的最新进展, 旨在为慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的诊疗提供新的思路。

关键词: 骨质疏松症; 慢性阻塞性肺疾病; 研究进展

Chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis

YANG Jinjin¹, CHEN Caiqin¹, ZHAO Guoyang^{2*}

1. Medical school of Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

* Corresponding author; ZHAO Guoyang, Email: zgy996600@163.com

Abstract: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are often accompanied with a high incidence of osteoporosis, which increases the risk of fractures and causes great pain and burden to the patients. The pathogenesis of COPD complicated with osteoporosis involves many factors, and its clinical prevention and treatment method also involve many levels. In this paper, the latest progress in the study of COPD and osteoporosis is discussed based on possible pathogenesis, prevention, and treatment of COPD with osteoporosis. The aim is to provide new ideas for the diagnosis and treatment of COPD with osteoporosis.

Key words: osteoporosis; chronic obstructive pulmonary disease; research progress

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的呼吸系统疾病, COPD 患者往往合并其他慢性疾病, 包括心血管疾病、代谢综合征、骨骼肌功能障碍、骨质疏松症、慢性肾功能衰竭、抑郁、焦虑和肺癌等, 且合并症的患病率与气流受限程度无关^[1]。骨质疏松症被定义为全身骨骼疾病, 特征在于骨量低下和骨微结构破坏, 导致骨脆性增强和骨折风险增加。2019 年, Chen 等^[2]对 58 项研究结果进行荟萃分析, 结果显示,

COPD 合并骨质疏松的患病率在全球约为 38%。骨质疏松是 COPD 患者发生脆性骨折的危险因素, 在晚期 COPD 患者尤为明显。COPD 患者椎体和股骨颈均有高骨折风险, 在椎体, 有研究表明胸椎骨折的发生率高于腰椎骨折。椎体骨折使患者呼吸功能恶化, 活动进一步减少, 病痛加重, 给患者带来极大的痛苦和经济负担, 导致 COPD 患者死亡率显著增加^[3]。因此, 探讨 COPD 患者合并骨质疏松的发生机制十分必要, 临床上要特别注意 COPD 患者低骨量的早期识别, 并且要建立可能减少跌倒和骨折的预防和治疗措施。

1 COPD 患者合并骨质疏松的发生机制

1.1 全身炎症反应

全身性炎症可能是 COPD 患者合并骨质疏松的一个关键因素。目前已经明确, 肺功能降低与炎症

基金项目: 骨质疏松和骨矿盐疾病中青年医生培养计划暨白求恩·石药骨质疏松科研基金项目 (G-X-2019-1107); 江苏大学大学生科研课题项目 (18A062); 江苏大学大学生实践创新训练计划项目

* 通信作者: 赵国阳, Email: zgy996600@163.com

标志物增加有关,COPD患者血清中某些炎症标志物的水平明显升高,特别是C-反应蛋白、纤维蛋白原和炎症细胞因子白细胞介素-6(IL-6)等^[4]。研究证实,IL-6和CRP通过调节RANK-RANKL-OPG轴系统抑制骨形成、促进骨吸收导致骨质疏松的发生和发展^[5]。RANK,RANKL和OPG是肿瘤坏死因子受体超家族的成员,它们涉及的各种细胞因子和钙离子相关的途径在骨重塑和矿物质代谢中起关键作用。RANKL由成骨细胞和骨髓基质细胞表达,而其受体RANK在破骨细胞前体细胞膜和其他细胞中表达,RANKL和RANK之间的相互作用调节破骨细胞活性,刺激破骨细胞形成和分化。OPG则由成骨细胞合成,并与RANKL竞争RANK,抑制破骨细胞的增殖和分化,从而阻止骨吸收,是骨形成的保护因素。各种生长因子、细胞因子、激素都可影响RANK-RANKL-OPG系统,研究显示,COPD患者的血浆OPG水平显著降低,但也有研究发现,COPD疾病严重程度较高的患者OPG水平升高,显示与疾病的恶化相关。这种矛盾的原因尚不清楚,但反映了RANK-RANKL-OPG轴的多效性^[6]。综上,COPD患者全身炎症介质IL-6、CRP、OPG等与低骨量密切相关,这些炎症标记物可能有利于监测疾病活动,可作为生物治疗的靶标。

1.2 氧化应激

吸烟、全身炎症反应常在COPD患者中存在,使患者常暴露于大量毒素并伴有感染;而且COPD患者大多也伴有膳食营养不良,体内缺乏抗氧化剂如维生素E、维生素D等及各种微量元素如铁、锌,这些最终使患者体内产生大量的氧自由基且不能被清除^[7]。过量活性氧和活性氮,以及患者体内的抗氧化剂耗竭,抗氧化酶活性降低,都使患者的氧化应激负担增加,导致脂质过氧化、蛋白质变性、DNA的错误复制或突变、体内异常的信号转导等,最终导致细胞损伤、坏死。氧化应激导致骨质疏松的显著的病理特征是成骨细胞和破骨细胞活性的改变,其中已证实的是高浓度的活性氧可导致碱性磷酸酶产生减少,诱导成骨细胞的死亡;过氧化氢可通过调节破骨细胞内的钙离子量增加破骨细胞活性和骨吸收。此外,增加的氧化应激可破坏基质蛋白酶和基质蛋白酶抑制剂间的平衡,增加细胞外基质分解,促进骨质疏松的发生^[8]。一定的抗氧化剂治疗如过氧化氢酶、NADPH氧化酶抑制剂-夹竹桃麻素等对COPD的骨质疏松患者骨质疏松的改善可能有益^[9]。

1.3 糖皮质激素的使用

长期吸入糖皮质激素(glucocorticoid,GC)已经广泛用于COPD的治疗。然而GC的使用与骨矿物质密度的降低和骨折风险的增加有关,一项对COPD男性进行评估的研究发现,全身持续使用皮质类固醇激素的患者中有63.3%出现椎体骨折^[10]。糖皮质激素增加骨折风险的可能机制包括抑制类固醇合成,增加破骨细胞介导的骨吸收,通过细胞凋亡减少成骨细胞介导的骨形成,升高血清甲状旁腺素水平,降低胃肠道钙的吸收以及抑制肾钙离子的重吸收等。此外,GC也可干扰RANK-RANKL-OPG轴,使骨转换加速,加快骨质破坏^[11]。总之,GC可通过多种途径影响骨代谢,导致骨量丢失而诱发骨质疏松症。此外,糖皮质激素还可能间接导致肌病和重症肌无力,增加了COPD患者的跌倒风险^[12]。但另有研究表明间歇性高剂量GC与COPD患者的骨量或临床上的椎骨骨折风险的增加无关。然而,长期的累积的GC使用与髋部和临床症状性椎体骨折的风险增加有关,且随着平均每日剂量的增加,其风险也增加^[13]。因此,对于接受间歇性高剂量的GC的COPD患者,强调预防性治疗骨折可能不是必需的,临床医生也建议使用间歇性给药来缓解和控制GC引起的不良反应^[14]。

1.4 维生素D缺乏

维生素D缺乏在COPD患者中非常普遍,多项研究显示,COPD患者血清25(OH)D水平与用第一秒末用力呼气量(forced expiratory volume 1,FEV₁)所评估的肺功能之间存在强关系^[15]。Forli等^[16]在等待肺移植的COPD患者中发现维生素D缺乏[血清25(OH)D₃<20 ng/mL]超过50%。COPD患者的维生素D缺乏可能与以下几个因素有关:不良的饮食习惯、皮肤老化导致合成能力的降低、户外活动减少、肾功能障碍、糖皮质激素的使用增加了维生素D的代谢、消瘦导致肌肉或脂肪的储存能力下降等,总之,维生素D的摄入、合成、储存和代谢都可能受到干扰^[17]。在低25(OH)D状态时,机体不能维持钙稳态,骨中矿化胶原基质进一步分解,所具有的抗氧化、抗感染的有益功能也缺失,导致骨量降低。此外,研究证实VDR的基因型多态性和COPD患者股四头肌的强度相关,VDR的异常增加了骨质疏松症和骨质疏松性骨折的风险^[18]。

在COPD患者中还有其他因素也可使骨质疏松的易感性增加,包括吸烟、高龄、性腺机能减退、缺氧、高碳酸血症等。另外,COPD患者食欲下降、吸收障碍等而导致营养不良、低体质量指数、低骨密

度、贫血、I 型肌肉萎缩及骨骼肌功能障碍(表现为肌肉力量降低和耐力降低),这些增加了患者的跌倒和脆性骨折发生的风险^[19]。有研究指出,BMD 快速下降的 COPD 患者在未来 3 年内发生椎体骨折的风险较高^[20]。还有,COPD 患者通气受限,活动能力下降,也增加了发生骨质疏松症的风险,有研究表明健康年轻男性在卧床休息 2 d 后骨吸收即可增加^[21]。

2 COPD 患者合并骨质疏松的临床治疗

目前临床上 COPD 患者的治疗主要关注患者的肺功能和氧合能力。尽管 COPD 患者发生骨质疏松的风险较高,但骨质疏松常常在 COPD 的诊疗中未被诊断。然而,骨质疏松症可能与 COPD 同样可造成严重的后果。临床上对此要提高重视,首先是要预防骨质疏松,对有上述危险因素的患者及时进行骨密度的筛查^[22]。如果患者持续用糖皮质激素治疗,则应根据国际指南建议在骨质减少患者中即开始治疗。其实,关于糖皮质激素的治疗,大多数研究得出的结论是,只有在最严重阶段的 COPD 患者使用时才能观察到 GC 的有益作用^[23]。国外已有提出针对 COPD 患者预防和治疗骨质疏松的临床五步法:即先发现病例,对以前有非创伤性椎体和非椎体骨折和/或日前使用一定量的泼尼松超过 3 个月和/或 COPD 相关性骨折风险评分 ≥ 4 的患者进行风险评估,包括测量髋关节和脊柱的双能 X 线骨密度、进行脊柱成像和对各种临床危险因素的评估,从而得出个体诊断,最终以患者选择治疗并进行随访结束^[14]。

现有的 COPD 患者预防骨质疏松的方法有生活方式的管理,包括提倡进行合适强度的负重训练和加强锻炼,有研究指出,适量的水上运动对缓解肺功能有效;戒烟、提高营养摄入、降低跌倒发生的风险、避免长期不必要地服用糖皮质激素等^[24]。药物干预包括钙和维生素 D 的补充,实验已经证实两者联合治疗是预防骨质疏松的有效措施,不补钙只补充维生素 D 对预防骨折无效^[25]。临床上已经有很多预防和治疗骨质疏松的药物,但对关于 COPD 患者骨质疏松的药物干预研究较少,总体而言,现有证据表明,治疗骨质疏松症的药物指南也可用于 COPD 患者。如传统抗骨吸收药物双膦酸盐、降钙素、PTH 类似物等,它们都通过刺激成骨细胞增加骨形成,同时抑制破骨细胞的活性来减少骨吸收,可以在 COPD 合并骨质疏松患者中考虑使用。雷奈酸锶和

选择性雌激素受体调节剂如雷洛昔芬等在 COPD 患者中的使用也有相关报道。日前,有研究显示在 COPD 患者中使用靶向抗氧化应激剂可能对 COPD 和骨质疏松都有益,如过氧化物歧化酶模拟物、NADPH 氧化酶抑制剂-夹竹桃麻素等^[26]。狄诺塞麦(Denosumab)是可与 RANKL 结合的一种单克隆抗体,对人源 RANKL 有很高的亲和力和特异性,通过抑制破骨细胞活化来抑制骨吸收。国外临床试验已证实它能够改善骨密度,用于治疗包括 COPD 患者在内的各种骨质疏松^[27],但目前国内缺少关于此药的临床研究。

3 总结

总之,COPD 合并骨质疏松受到多种因素的影响,包括炎症、氧化应激、糖皮质激素使用和维生素 D 缺乏等,其机制尚不完全明确。由于 COPD 患者中骨质疏松的高发生率以及带来的严重后果与经济负担,提倡在 COPD 患者中早期评估骨质疏松的易患性并给予及时的干预和治疗。在骨折风险因素评估中,如 FRAX 工具,它包括了骨矿物质密度、脆性骨折史、母系家族骨折史和风湿性关节炎等临床因素,是否要考虑 COPD,需要进一步研究;在对 COPD 合并骨质疏松的治疗中,血清 OPG、25(OH)D 和 IL-6 水平异常需要重视,如何基于这些因子去干预,也需要进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Timm Greulich, Weist Benjamin J D, Koczulla Andreas-Rembert, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population[J]. *Respir Med*, 2017, 132, 132-138.
- [2] Chen Yi Wen, Ramsook Andrew H, Coxson Harvey O, et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2019, 156(6): 1092-1110.
- [3] Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, et al. Frequency of osteoporosis and vertebral fractures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients[J]. *Arch Bronconeumol*, 2019, 55(5): 252-257.
- [4] Zane Vitenberga, Pilmane Māra, Babjoniševa Aurika. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(1): 97-105.
- [5] 霍晋,王蕾,贾原,等. 老年慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松血清白介素-6 及 C 反应蛋白相关研究[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(12): 2104-2106.
- [6] Damaris Vega, Maalouf Naim-M, Sakhaee Khashayar. The role of

- receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin; clinical implications [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2007, 92(12): 4514-4521.
- [7] Bernardo I, Bozinovski S, Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 155:60-79.
- [8] Belvisi MG, Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs[J]. *Inflamm Res*, 2003, 52(3): 95-100.
- [9] Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, et al. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 453-471.
- [10] McEvoy CE, Ensrud KE, Bender, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(3Pt1): 704-709.
- [11] Lu PC, Yang YH, Guo SE, et al. Factors associated with osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a nationwide retrospective study [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(1): 359-367.
- [12] An Lehouck, Boonen Steven, Decramer Marc, et al. COPD, Bone metabolism, and osteoporosis[J]. *Chest*, 2011, 139(3): 648-657.
- [13] Olorunfemi A, Oshagbemi, Burden Andrea M, Shudofsky Kimberly N, et al. Use of high-dose intermittent systemic glucocorticoids and the risk of fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Bone*, 2018, 110:238-243.
- [14] Umberto Vespasiani-Gentilucci, Pedone Claudio, Muley-Vilamu Moises, et al. The pharmacological treatment of chronic comorbidities in COPD: mind the gap [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 51:48-58.
- [15] Wim Janssens, Bouillon Roger, Claes Bart, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene[J]. *Thorax*, 2010, 65(3): 215.
- [16] Forli L, Halse J, Haug E, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(1): 56-62.
- [17] Wim Janssens, Lehouck An, Carremans Claudia, et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(8): 630-636.
- [18] Adel H Ghoneim, Al Azzawi Mahmood A, Elmasry Samir A, et al. Association of vitamin D status in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberculos*, 2015, 64(4): 805-812.
- [19] Diane M Biskobing. COPD and Osteoporosis[J]. *Chest*, 2002, 121(2): 609-620.
- [20] Naofumi Kameyama, Chubachi Shotaro, Sasaki Mamoru, et al. Predictive and modifying factors of bone mineral density decline in patients with COPD[J]. *Respir Med*, 2019, 148:13-23.
- [21] Natalie Baecker, Tomic Aleksandra, Mika Claudia, et al. Bone resorption is induced on the second day of bed rest; results of a controlled crossover trial[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95(3): 977-982.
- [22] Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—A cross sectional study [J]. *Respir Med*, 2007, 101(1): 177-185.
- [23] Michael T Halpern, Schmier Jordana K, Van Kerkhove Maria D, et al. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 92(2): 201-207.
- [24] Arnaud Cavailles, Brinchault Rabin Graziella, Dixmier Adrien, et al. Comorbidities of COPD [J]. *Eu Respir Rev*, 2013, 22(130): 454.
- [25] Charlotte E Bolton. COPD and osteoporosis [J]. *Respir Med*, 2009, 5(1): 14-20.
- [26] Samiha M Abu Bakr, Galal Eldin Magd M, Hafez Manal R, et al. Assessment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberculos*, 2014, 63(3): 597-602.
- [27] Saag Kenneth G, Nicola Pannacciulli, Piet Geusens, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7):1174-1184.

(收稿日期: 2019-09-02;修回日期: 2020-04-09)