

老年慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的危险因素分析

谢坤龙*, 李英莲#

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月17日; 发布日期: 2023年2月27日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种与吸烟相关的慢性进展性肺病, 是世界范围内发病率高、病死率高、致残率高的一种疾病, 而骨质疏松是其严重的并发症之一。目前, 我国老龄化问题逐渐加重, 从而导致COPD的发病率逐年升高。因此, 本文针对COPD合并骨质疏松的危险因素来尽早识别隐匿中的骨质疏松症, 为COPD患者预防、诊断、治疗骨质疏松这一并发症提供重要的理论依据和线索。

关键词

老年, 慢性阻塞性肺疾病, 骨质疏松, 危险因素

Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Osteoporosis in the Elderly

Kunlong Xie*, Yinglian Li#

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 17th, 2023; published: Feb. 27th, 2023

Abstract

COPD, a chronic progressive lung disease associated with smoking, is a disease with a high inci-

*第一作者。

#通讯作者。

dence, mortality, and disability worldwide, and osteoporosis is one of the serious complications of it. Currently, the aging problem of our country is gradually aggravating, which causes the incidence of COPD to increase year by year. Therefore, this paper aims at the risk factors of COPD combined with osteoporosis to identify latent osteoporosis as early as possible, providing important theoretical basis and clues for the prevention, diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with COPD.

Keywords

The Elderly, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Osteoporosis, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在过去三十年的时间中,我们能发现中国老龄化问题日渐严重。据相关研究报道,我国 60 岁以上人口已超过 2.1 亿(约占总人口的 15.5%), 65 岁以上人口近 1.4 亿(约占总人口的 10.1%) [1]。而高龄为多种慢性病的危险因素[2]。其中以气流受限为主要特征的慢性呼吸系统疾病慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)更是因为其致死率、病死率高而引起了国内外的广泛关注。2020 年 COPD 成为第三大致死性疾病,随着发展中国家吸烟率的升高和高收入国家人口老龄化加剧,慢阻肺的患病率在未来 40 年将继续上升,预测至 2060 年死于慢阻肺及其相关患者数超过每年 540 万人[2]。COPD 是一种与吸烟相关的慢性进展性肺病,以慢性气道和肺泡的持续性炎症为主要病理,导致小气道纤维重塑和肺气肿[3],在气流恶化和疾病的临床表现中起着根本性的作用,全身炎症反应与 COPD 患者的全身并发症密切相关[4]。

张淑鹏等[5]研究指出,慢阻肺患者合并骨质疏松症发生率约为 35.1% [5]。因此,可以看出骨质疏松为慢性阻塞性肺疾病的主要肺外症状之一。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是 COPD 重要的系统性合并症之一,在 COPD 患者中的发病率明显高于正常人群[6]。骨质疏松症是最常见的骨骼疾病,是一种以骨量低,组织微结构损坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病[7]。研究调查结果显示,OP 每年约造成 900 万新发骨折[8]。OP 并发症致残率高,严重影响患者的生活质量,给社会和家庭带来沉重负担。骨质疏松症是一种退化性疾病,随年龄增长,患病风险增加。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来,骨质疏松症已经成为人类重要的社会问题。COPD 继发 OP 的早期症状不明显,同时也不受重视,往往是患者在体检时或者已经发生骨质疏松性骨折才被发现。本文就慢阻肺合并骨质疏松症的危险因素进行综述,并简要提出防治措施,以为该类患者的临床诊疗提供参考。

2. 年龄

老年人群机体的代谢处于负平衡状态,破骨细胞功能增强而成骨细胞功能减弱,以及雌激素,雄激素等激素的分泌随年龄的增加而逐渐减少,造成骨重建失衡和骨量流失,且年龄越大,情况越明显[9]。人的年龄到 30~35 岁时骨量达到峰值随后随着年龄的增长,骨量的峰值会随之下降。不同地区的人的骨量到达顶峰的时间与骨量下降的速度是不一致的。这可能与不同地区的人的营养状况、文化水平、饮食习惯、遗传、激素、钙摄入量不足以及体力活动的不同相关[10]。而高龄也是慢性阻塞性肺疾病的独立危

险因素。因此,二者相互作用,导致 COPD 患者骨质疏松发生情况较正常人较高。

3. 吸烟

我国是世界上最大的烟草消费国,而烟草是 COPD 与骨质疏松的一个重要危险因素,每年约有上百万人死于吸烟所导致疾病。烟草中有害物质可以直接或间接作用于破骨细胞,促进破骨细胞生成,导致骨吸收增加;而且还会抑制成骨细胞活性。吸烟还可以抑制雌激素的合成,加速雌激素的分解代谢,从而降低雌激素水平。研究表明,烟草中许多有害物质可以导致骨质疏松。而且长期吸烟会导致慢性阻塞性肺疾病的发生,从而增加骨质疏松的发病率。因此,戒烟可以减少 COPD 合并骨质疏松的发病情况。

4. 维生素 D 的缺乏

部分研究报道,老年 COPD 患者极易导致骨质疏松,且伴有维生素 D 缺乏,导致肺功能抑制免疫功能被破坏,进而加重病情[11]。COPD 患者尤其在急性加重期血清维生素 D 不足或缺乏,25-(OH)D 通过该受体介导的中和炎症介质前体的效应减弱,导致各种免疫细胞功能及免疫防御体系减弱,导致大量病原体无法清除,增生繁殖[12]。由于细菌大量的繁殖,机体的防御能力下降,导致大量的炎症因子进一步导致 COPD 患者肺功能下降,使骨质疏松的发病增加,进一步降低患者的生活质量[13]。而维生素 D 为脂溶性维生素,机体获取主要是通过两种途径及口服维生素 D 制剂,其一从食物中获取,食物如鸡蛋、奶类制品、肉制品等;其二经紫外线照射后,皮肤皮脂腺中 7-脱氢胆固醇发生化学性转化,但其并无生物活性,在其不可或缺的两次羟化下产生作用,包含经肝脏羟化后形成 25-(OH)D,后又经肾脏第二次羟化形成活性物质 1,25-双羟维生素 D [14]。老年人维生素 D 缺乏与肝肾功能及肠道功能下降导致维生素 D 合成减少,由于肺功能的下降导致活动能力下降,户外活动时间减少,皮肤老化,效日光照射不足,肥胖和肌肉消耗引下降等因素有关[15]。而且肠钙吸收和 1,25(OH)₂D₃ 生成减少,PTH 代偿性分泌增多,导致骨转换率加速和骨丢失。因此,对于 COPD 的患者要注意维生素 D 的补充。

5. 糖皮质激素的使用

糖皮质激素为 COPD 治疗中的常用药,可以有效降低 COPD 的急性发病情况、缩短住院时间、提升生活质量、改善肺功能。但是长期应用糖皮质激素也会导致骨量丢失,造成骨质疏松。有研究表明,在给予标准剂量的布地奈德(800 μg/d)的患者中,与 EURO-SCOPS 研究中的安慰剂治疗相比,没有加速的骨丢失[16]。最近,在一项针对 251 例 COPD 男性的 4 年研究中,Mathioudakis 等[17]研究发现低剂量吸入糖皮质激素不会加重骨质流失;此外,它减缓了支气管炎患者的骨质疏松症。糖皮质激素可抑制成骨细胞生成,促进成骨细胞和骨细胞凋亡,从而降低骨细胞数量;刺激破骨细胞合成增多从而导致骨吸收增加。而药理剂量的糖皮质激素通过抑制 Wnt/β-catenin 信号系统和骨形成蛋白 2 来抑制成骨细胞的功能,其中,骨形成蛋白 2 是成骨细胞生成所必须的蛋白。另外,糖皮质激素可增加 RANKL 的表达,并抑制成骨细胞 OPG 的表达[18]。

6. 低体质指数与肌组织含量减少

低体质指数(body mass index, BMI)是指体重与身高平方的比值,是肥胖诊断的标准之一,其中, BMI 低于 18.5 kg/m² 则为低于正常。Ong 等[19]认为,体质量或 BMI 较大者骨质疏松发生危险性较小,骨密度降低主要发生在中、低 BMI 者中。当人们的体质指数越高的时候,人的骨密度也会越高。BMI 大者骨骼所受应力大,能刺激负重骨的生长和延缓其骨量丢失; BMI 大者脂肪组织含量多,脂肪组织多少直接影响血中的雌激素水平; BMI 也反映人体综合营养状况,不良的营养状况直接影响骨重建平衡。Vondracek 等[20]报道, COPD 合并骨质疏松的男性患者血清瘦素的水平明显降低,瘦素缺乏导致骨形成和骨吸收失

衡, 且瘦素并非只作用于外周, 还作用于中枢系统, 促进骨质疏松形成。郭郡浩[21]等报道, 肌肉组织的含量与骨密度成正比。而全身的炎症(如 IL-1、IL-6 等)反应会导致肌肉组织萎缩及蛋白分解加速, 从而降低体质指数, 增加 COPD 合并骨质疏松患者骨密度下降以及骨折情况的发生。

7. 贫血

贫血于临床上较为常见, 常以慢性、无症状的贫血多见。因此, 尚未引起临床医生的重视。随着医学技术的进一步发展, 黄研生等[22]报道, 贫血与骨质疏松之间存在相关性, 贫血可通过多种途径影响骨代谢, 导致骨质疏松甚至骨折。目前, 贫血与骨质疏松的发生机制尚不清楚, 可能与 EPO、缺氧、酸性环境等相关。而贫血又会增加 COPD 的急性加重情况, 导致病情恶化, 引起骨质疏松症的增多。因此, 临床医生应该加强对无症状及慢性贫血的重视。

8. 运动量减少

运动量的多少与个人生活方式密切相关, 整体属于可控的危险因素。Soderman 等[23]的研究认为运动时重力作用和外来载荷可引起相对骨骼的骨密度增加, 这主要是运动可以改变骨小梁的直径和骨皮质的厚度, 并通过肌肉的收缩反应刺激促进成骨细胞的活力, 从而使骨密度增高和骨强度加大, 这可能是运动可以提高骨密度的机制。COPD 患者的肺功能下降, 日常及户外活动明显减少, 由于缺乏运动骨骼的机械刺激减少, 导致成骨细胞生成减少并诱导凋亡, 从而降低骨密度[24]通过运动能有效调节神经体液调节与血液循环调节, 同时能有效增加患者机体的灵活性与协调性, 降低损伤与摔倒的概率[25] [26]。有效的运动还能将血液中的钙离子有效地向破骨细胞中转运形成成骨细胞[27]; 在此基础上还能促进患者肠道的吸收, 提高营养物质的吸收率, 特别是钙离子的吸收。因此, 坚持适当的终身有规律的运动, 对于提高肺功能及防治骨质疏松的发生有重要意义。

9. COPD 的急性加重

COPD 急性加重为骨质疏松的一个重要危险因素。而老年 COPD 患者长期吸烟、反复使用糖皮质激素抗炎治疗, 久而久之导致 OP, 出现骨痛骨折, 继而活动减少, 甚至卧床, 又会导致肺部感染, 使 COPD 病情恶化, 呼吸困难, 再次加大剂量使用糖皮质激素等药物治疗导致恶性循环[28]。并且, 炎症反应、糖皮质激素、吸烟等因素会导致骨质疏松性骨折发生率更高, 进而严重影响患者的生活质量。

10. 低氧血症

低氧血症是指血液中含氧量不足, 动脉血氧分压(PaO_2)低于同龄人的正常下限。而 COPD 主要是肺部终末支气管远端出现病变, 导致持续存在的呼吸系统症状和气流受限, 从而导致长期慢性的低氧血症。目前认为低压低氧是其中重要且对机体影响较大的因素, 对骨发生及骨愈合的影响也不乏报道[29]。有研究报道, 低氧环境可以在一定程度上影响骨代谢过程, 加速骨量丢失, 加快骨质疏松的发生[30]。有研究表明 COPD 患者组织细胞长时间缺氧可使胃肠道对钙的吸收减少, 且影响肾皮质细胞线粒体内羟化酶的功能, 使胶原合成减少; 同时长期慢性缺氧会影响肾脏的功能, 使肝、肾脏 $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ 生成减少, 而该成分可增强成骨细胞的活性, 抑制破骨细胞的功能, 促进骨矿化, 从而使骨的分解作用减少[31]。虽然目前 COPD 合并骨质疏松的发病机制尚未明确, 但是积极纠正缺氧、长期家庭氧疗对于治疗和预防 COPD 患者的骨质疏松的发生是重要的方法之一。

11. 总结

COPD 患者逐年增多, 尤其是西北地区等高原缺氧地区发病率更高。除去高原缺氧、性别、年龄等

先天不可改变因素, COPD 为一种与生活方式相关的疾病。而其他危险因素如维生素 D 缺乏、低 BMI、肌肉组织减少、贫血、糖皮质激素使用、吸烟等危险因素可以通过改变生活方式、增强运动、加强营养、补充钙剂、流感疫苗、长期氧疗、戒烟的方式来控制这些危险因素从而减少骨质疏松的发生。然而, 目前临床上并无明确诊疗方案来治疗、控制 COPD 患者的骨质疏松症。加之临床医生对于两种疾病的相互作用并未重视, 从而导致骨质疏松的发生, 甚至发生骨质疏松骨折、危害生命等严重情况。因此, 应在常规诊疗 COPD 的过程中, 应实施三级预防措施, 及早发现、预防骨质疏松症的发生, 提高生活质量。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [2] Divo, M.J., Celli, B.R., Beatriz, P.P., *et al.* (2018) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a Disease of Early Aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLOS ONE*, **13**, e0193143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193143>
- [3] Neumeier, A. and Keith, R. (2020) Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD. *Journal of Hospital Medicine*, **15**, 240-241. <https://doi.org/10.12788/jhm.3368>
- [4] Walter, R., Wilk, J., Larson, M., *et al.* (2008) Systemic Inflammation and COPD: The Framingham Heart Study. *Chest*, **133**, 19-25. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0058>
- [5] 张淑鹏, 吴晓梅, 王欣燕, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松相关研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(11): 76-78. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2013.11.031>
- [6] Agusti, A.G., Noguera, A., Sauleda, J., *et al.* (2003) Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Respiratory Journal*, **21**, 347-360. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00405703>
- [7] (1993) Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, **94**, 646-650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-E)
- [8] Cooper, C., Atkinson, E.J., Jacobsen, S.J., *et al.* (1993) Population-Based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *Epidemiology*, **137**, 1001-1005. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116756>
- [9] Mathieu, C., van Etten, E., Decallonne, B., *et al.* (2004) Vitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ as Modulators in the Immune System. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **89**, 449-452. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.014>
- [10] 郭婷婷, 赵立. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的危险因素分析[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4028-4031.
- [11] 吕晓玲, 王继荣, 杨舟鑫, 等. 老年男性慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 336-339.
- [12] Watkins, R.R., Lemonovich, T.L. and Salata, R.A. (2015) An Update on the Association of Vitamin D Deficiency with Common Infectious Diseases. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **93**, 363-368. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0352>
- [13] 周妍, 顾祎, 等. 血清维生素 D 水平与老年慢性阻塞性肺疾病患者生活质量及炎症因子的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(4): 408-411.
- [14] 杜洁, 朱火兰, 柴春艳, 等. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症的相关性探讨[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 16-18.
- [15] Janssens, W., Bouillon, R., Claes, B., *et al.* (2010) Vitamin D Deficiency Is Highly Prevalent in COPD and Correlates with Variants in the Vitamin D-Binding Gene. *Thorax*, **65**, 215-220. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.120659>
- [16] Pauwels, R., Lofdahl, C., Laitinen, L., *et al.* (1999) Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in Persons with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Continue Smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 1948-1953. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906243402503>
- [17] Mathioudakis, A., Amanetopoulou, S., Gialmanidis, I., *et al.* (2013) Impact of Long-Term Treatment with Low-Dose Inhaled Corticosteroids on the Bone Mineral Density of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Aggravating or Beneficial? *Respirology*, **18**, 147-153. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x>
- [18] D'Avolio, A., Perazzolo, L., Saba, L., *et al.* (2006) High-Dose Glucocorticoids Increase Serum Levels of Soluble IL-6 Receptor Alpha and Its Ratio to Soluble gp130: An Additional Mechanism for Early Increased Bone Resorption. *European Journal of Endocrinology*, **154**, 745-751. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02147>

- [19] Ong, T., Sahota, O., Tan, W., *et al.* (2014) A United Kingdom Perspective on the Relationship between Body Mass Index (BMI) and Bone Health: A Cross Sectional Analysis of Data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone*, **59**, 207-210. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.11.024>
- [20] Vondracek, S.F., Voelkel, N.F., McDermott, M.T., *et al.* (2009) The Relationship between Adipokines, Body Composition, and Bone Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **4**, 267-277. <https://doi.org/10.2147/COPD.S2745>
- [21] 郭郡浩, 姚茹冰, 等. 全身骨密度与肌肉、脂肪的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1061-1064.
- [22] 黄研生, 牛兴邦, 等. 贫血与骨质疏松相关性研究进展[J]. 中国全科医学杂志, 2017, 20(15): 1911-1913.
- [23] Soderman, K., Bergstrom, E., Lorentzon, R., *et al.* (2000) Bone Mass and Muscle Strength in Young Female Soccer Players. *Calcified Tissue International*, **67**, 297-303. <https://doi.org/10.1007/s002230001149>
- [24] Liu, W.T., Kuo, H.P., Liao, T.H., *et al.* (2015) Low Bone Mineral Density in COPD Patients with Osteoporosis Is Related to Low Daily Physical Activity and High COPD Assessment Test Scores. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 1737-1744. <https://doi.org/10.2147/COPD.S87110>
- [25] 陈巧鸽, 金莹, 朱京京, 等. 路径式健康教育在老年性骨质疏松症康复中的应用[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(19): 1776-1778.
- [26] 覃飞, 张馨蕾, 阮洋, 等. 低强度激光和有氧运动对大鼠围绝经期骨结构和骨代谢的影响[J]. 体育学刊, 2013(6): 126-131.
- [27] 陈亚丽, 宋连新. 老年骨质疏松患者的知识、自我管理和生活质量现状[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(22): 4972-4974.
- [28] 丁念, 郑承红. 等慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松大鼠模型建立与评价[J]. 中国老年学杂志, 2021, 4(41): 1470-1473.
- [29] 王欢, 董川, 李彬, 王伟, 等. 缺氧及缺氧再复氧对正常骨组织发生与发展的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(6): 664-668.
- [30] 乔林, 白峰, 赵轶男, 等. 低氧环境下去势大鼠骨质疏松模型的骨吸收标志物观察[J]. 科技技术与工程, 2014, 14(7): 126-128.
- [31] 佟玉峰, 陈顺兰. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症的相关性探讨[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1837-1839.