

慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的相关危险因素分析

张丽¹, 杨青岩²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺, 是一种常见的、可以预防和治疗的疾病。常引起多种肺外疾病, 而骨质疏松便是多种肺外疾病中较为突出且严重的一种疾病。目前COPD并发骨质疏松尚未得到患者及临床医生的足够重视, 若COPD合并骨质疏松未被及时发现及重视, 将会导致骨折等更加严重的并发症。本文就COPD与骨质疏松的关系、COPD合并骨质疏松的危险因素及对COPD合并骨质疏松患者的相关治疗进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 骨质疏松, 危险因素

Analysis of Related Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Osteoporosis

Li Zhang¹, Qingyan Yang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 17th, 2022

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease.

Osteoporosis is a prominent and serious disease in a variety of extrapulmonary diseases. At present, patients and clinicians have not paid enough attention to COPD combined with osteoporosis. If COPD combined with osteoporosis is not recognized and paid attention to in time, it will lead to fractures and other more serious complications. This article reviews the relationship between COPD and osteoporosis, the risk factors of COPD combined with osteoporosis and the treatment of patients with COPD combined with osteoporosis.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Osteoporosis, Risk Factors

Copyright © 2022 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

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种常见的、可以预防和治疗的疾病,其特征是持续存在的呼吸系统症状和气流受限,其病理学改变主要是气道和(或)肺泡异常,通常与显著暴露于有害颗粒或气体相关,遗传易感性、异常的炎症反应以及与肺异常发育等众多的宿主因素参与发病过程[1];其症状可能包括呼吸困难、慢性咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难、喘息和胸闷、体重减轻、运动和日常活动耐受性下降等[2]。肺功能检查对确定气流受限有重要意义,在吸入支气管扩张剂后,第一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)之比值(FEV₁/FVC) < 70%表明存在持续气流受限[1],即可诊断为慢阻肺。近年来,随着工业化的进展,大气污染、吸烟、老龄化、耐药致病原等问题的日益突出,慢性阻塞性肺疾病的患病率和致死率居高不下。因肺功能进行性减退,严重影响病人的劳动力和生活质量,故而慢阻肺造成了巨大的社会和经济负担。2018年发布的我国慢阻肺流行病学调查结果显示,慢阻肺的患病率占40岁以上人群的13.7%。到2020年COPD将成为全球第五位因疾病致死亡的原因[3]。预计到2030年,慢阻肺将成为第四大疾病致死亡原因。

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是最常见的骨骼疾病,是一种以骨量低、骨组织微结构损坏、导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。骨质疏松的诊断标准为: T 指数(T-Score) = (实测值 - 同种族同性别正常青年峰值骨密度)/同种族同性别正常青年峰值骨密度的标准差)。正常: T 值 ≥ -1.0; 低骨量: -2.5 < T 值 < -1.0; 骨质疏松: T 值 ≤ -2.5; 严重骨质疏松: T 值 ≤ -2.5 + 脆性骨折[4]。我国是世界上老年人口绝对数最大的国家,随着人口老龄化日趋严重,骨质疏松症已成为一个重要的公共健康问题。

目前随着人口老龄化的进展,慢阻肺合并骨质疏松的患者越来越多,本篇文章将从慢阻肺合并骨质疏松患者的相关危险因素方面入手,使在临床中慢阻肺合并骨质疏松患者能够被及早地发现、诊治,从而改善患者的预后,提高患者的生活质量。

2. COPD 与骨质疏松的联系

与 COPD 相关的疾病有骨病(骨质疏松和骨质减少)、代谢疾病(糖尿病、代谢综合征和肥胖)、心血管疾病(冠状动脉疾病和慢性心力衰竭)、高血压、抑郁和认知能力下降等[5]。骨病中的骨质疏松症是 COPD

患者的常见的一种肺外并发症, 且被认为是 COPD 最严重的合并症之一, 有数据显示, COPD 患者骨质疏松症发生风险是正常健康人群的 3~4 倍[6]。COPD 患者体质较差, 活动耐受程度低, 室外活动时间、活动次数较少, 导致患者日照量下降, 不利于骨量吸收、代谢, 进而增加骨质疏松症发生风险[7], 全身广泛应用激素冲击治疗同样会增加 COPD 患者骨质疏松发生风险[8]。骨质疏松不仅对 COPD 患者的生活质量、日常生活活动有一定的影响, 也严重影响患者的呼吸功能及预后。但目前多数临床医务人员及患者仍未对骨质疏松症足够重视, 部分患者甚至发生了骨折也未认识到自身骨量降低, 未进行有效干预[9]。

3. COPD 合并骨质疏松的危险因素

3.1. 年龄

年龄的增加是 COPD 和骨质疏松的一个众所周知的危险因素。甚至有相关研究表明, COPD 可能是异常或加速老化的结果[10][11]。

3.2. 吸烟

吸烟是 COPD 最重要的环境发病因素, 烟草中的焦油、尼古丁等化学物质具有多种损伤效应, 如损伤气道上皮细胞和纤毛运动, 导致气道净化能力下降; 使氧自由基产生增多, 诱导中性粒细胞释放蛋白酶, 破坏肺弹力纤维, 诱发肺气肿, 最终导致 COPD。吸烟对骨质疏松的影响一方面是烟草中多种物质影响钙的代谢及小肠对钙的吸收, 另一方面是, 吸烟会破坏淋巴细胞维持的骨髓内环境稳定, 导致骨髓内淋巴细胞减少, 使免疫系统发生变化, 骨髓内环境的改变诱发骨质疏松症的发生。

3.3. 体力活动减少

慢性阻塞性肺疾病患者体力活动常降低, 适当的体力活动不仅能增加患者肌肉含量, 也能促进骨代谢, 改善骨密度和骨强度。有研究指出 COPD 患者 12 min 步行距离越差, 其骨矿含量也越低, 所以慢性阻塞性肺疾病患者随着体力活动的减低, 骨含量也会受到影响。另一方面, 户外体力活动减少时, 接受紫外线照射时间会相对减少, 这就会导致患者生成维生素 D 相对减少, 进一步加重骨质疏松进程。

3.4. 炎症反应

炎症反应是 COPD 与骨质疏松的共同发病机制。COPD 与主要影响肺实质和周围气道的慢性炎症有关, 大多数 COPD 患者主要是中性粒细胞性炎症[12]。随着骨骼免疫学的提出印证了慢性炎症也是 OP 的发病机制之一, 慢性炎症引起的增龄性氧化应激和免疫系统低度活化[13]。使炎症因子(核因子 $K\beta$ 受体活化因子配体 RANKL、肿瘤坏死因子- α 、TNF- α 等)及保护性免疫因子(骨保护蛋白 OPG、白介素-4、IL-4 等)对骨代谢的调节平衡被打破, 炎性细胞因子增多及氧化应激反应使机体长期处于炎性反应状态, 骨吸收增强, 骨形成相应减少[14]。

3.5. 口服或吸入性糖皮质激素的使用

口服或吸入性糖皮质激素被广泛用于 COPD 患者的预防和治疗。但糖皮质激素对骨量又有着极其重要的影响, 既往大量研究已经表明, 口服或吸入糖皮质激素的累积剂量与骨密度呈负相关。其相关机制可能与糖皮质激素使成骨细胞分化受损, 破骨细胞寿命延长有关。除外上述糖皮质激素对骨重塑的直接影响, 可能还有糖皮质激素能抑制肠道钙吸收和肾小管钙重吸收, 导致低钙血症和甲状旁腺功能亢进, 进而影响骨量。

3.6. 缺氧

COPD 患者存在通气 and/or 换气功能障碍, 会进一步引起低氧血症, 患者体内处于低氧环境, 缺氧可以抑制成骨细胞的功能, 且能加速成骨细胞的凋亡, 影响成骨细胞的同时也对破骨细胞有着极大的刺激。三磷酸腺苷能影响胶原合成酶的功能, 胶原合成酶能够提高成骨细胞活性, COPD 患者长期处于低氧环境中, 通过影响三磷酸腺苷的形成进一步影响胶原合成酶的功能, 最终导致成骨细胞活性降低。使得 COPD 患者骨密度降低。且缺氧导致胃肠道缺血缺氧, 影响胃肠道的消化吸收功能, 钙在肠内的吸收也受到一定影响, 进一步对骨密度产生影响。

4. COPD 合并骨质疏松的治疗

COPD 合并骨质疏松的治疗主要集中在预防骨折上, 一般临床上的治疗方法有两种。分别为非药物干预和药物干预。

非药物干预: 生活方式的干预, 如戒烟、加强锻炼、健康的饮食都可以降低骨折的风险。

药物干预: 主要包括补充维生素 D 和钙。除了补充维生素 D 和钙以外, 双膦酸盐在骨质疏松症的预防和治疗中起着重要的作用。双膦酸盐通过与骨羟基磷灰石结合来抑制破骨细胞的活性。唑来膦酸钠 1 年 1 次, 不必考虑患者依从性, 且有相关研究表明, 该药物不仅能治疗骨质疏松, 改善骨密度和骨质量, 还能改善 COPD 患者肺功能[15]。

5. 总结

综上, COPD 合并骨质疏松的常见危险因素有高龄、吸烟、体力活动减少、炎症反应、口服或吸入性糖皮质激素的使用、缺氧等。COPD 患者常意识较低, 不能及时进行就诊, 以至于常常发现时已出现骨折等严重并发症。在未来的临床中, 临床医生也应该积极关注 COPD 患者的骨密度变化, 及时发现骨密度降低的患者, 早期进行相关干预。延缓患者病情进展, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [2] Li, C.L., Lin, M.H., Chen, P.S., Tsai, Y.C., Shen, L.S., Kuo, H.C. and Liu, S.F. (2020) Using the BODE Index and Comorbidities to Predict Health Utilization Resources in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 389-395. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234363>
- [3] 林展增. 中国慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2020, 36(8): 49-51+56.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(2): 127-150.
- [5] Inoue, D., Watanabe, R. and Okazaki, R. (2016) COPD and Osteoporosis: Links, Risks, and Treatment Challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 637-648. <https://doi.org/10.2147/COPD.S79638>
- [6] Graat-Verboom, L., Wouters, E.F., Smeenk, F.W., van den Borne, B.E., Lunde, R. and Spruit, M.A. (2009) Current Status of Research on Osteoporosis in COPD: A Systematic Review. *European Respiratory Journal*, **34**, 209-218. <https://doi.org/10.1183/09031936.50130408>
- [7] 杨生岳, 戴胜归, 冯恩志. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(3): 81-83.
- [8] 朱峥, 高秋静. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2014(z2): 355-357.
- [9] Sarkar, M., Bhardwaj, R., Madabhavi, I. and Khatana, J. (2015) Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, **9**, 5-21. <https://doi.org/10.4137/CCRPM.S22803>
- [10] Faner, R., Rojas, M., Macnee, W., Agustí, A. (2012) Abnormal Lung Aging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 306-313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0282PP>
- [11] Lee, J., Sandford, A., Man, P. and Sin, D.D. (2011) Is the Aging Process Accelerated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **17**, 90-97. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328341cead>
- [12] Barnes, P.J. (2016) Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- [13] 王凯, 宋敏, 文皓楠, 海云翔, 巩彦龙. 从 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统探讨老年性骨质疏松的发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 910-914.
- [14] Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Akira, S., Iwakura, Y., Cua, D.J., Takayanagi, H. (2006) Th17 Functions as an Osteoclastogenic Helper T Cell Subset That Links T Cell Activation and Bone Destruction. *Journal of Experimental Medicine*, **203**, 2673-2682. <https://doi.org/10.1084/jem.20061775>
- [15] 袁红, 李俊, 翁育清, 欧阳剑锋. 唑来膦酸治疗 COPD 患者骨质疏松症的疗效及对肺功能影响的分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 358-361.