

慢性阻塞性肺疾病、骨质疏松与肌少症的相关性

张婷婷¹, 汪元浚²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院全科医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、骨质疏松和肌少症均是老年患者的常见病和多发病,关于COPD和骨质疏松与肌少症的相关发病机制目前仍不明确。据以往的相关研究,COPD和骨质疏松较一般患者更易于发生肌少症。对于COPD合并骨质疏松是否会加深这种影响,目前尚无准确定论。本文将对目前国内外现有的成果进行综述,验证是否存在这种相关性,并尽可能的降低它们之间相互的发生率,改善患者预后,提高患者的生活质量。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 骨质疏松, 肌少症

Correlation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Osteoporosis and Sarcopenia

Tingting Zhang¹, Yuanjun Wang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²General Practice Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoporosis and sarcopenia are common and

prevalent diseases in middle-aged and elderly patients. The mechanism of COPD, osteoporosis and sarcopenia is still unclear. According to previous studies, COPD and osteoporosis are more prone to sarcopenia than general patients. Whether COPD combined with osteoporosis will deepen this effect has not been accurately determined. This article will review the existing results at home and abroad, verify whether there is such a correlation, and try to reduce the incidence of mutual between them, improve the prognosis of patients, improve the quality of life of patients.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Osteoporosis, Sarcopenia

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

随着人口老龄化加剧,慢性阻塞性肺疾病、骨质疏松与肌少症患者逐年增多,它们对老年人的健康影响巨大,严重降低了人们的生活质量。有研究表明,在 COPD 中,各种炎性应激状态被认为会导致多器官功能障碍(即肌肉、骨骼、心脏、代谢等),最终导致发病率和死亡率增加[1]。此外,COPD 固有的气流限制导致患者呼吸困难、身体活动不足,更进一步导致肌肉质量和力量的下降,发生各脏器衰竭的概率进一步加大。同时,骨质疏松在 COPD 患者中普遍存在[2],与同年龄段且无气流受限的人群比较,其在 COPD 患者中更常见[3]。COPD 中大约有 1/3 的患者有骨质疏松,约 38% 的患者有骨质减少[2] [3]。骨质疏松与肌少症又有着共同的病理生理基础及复杂的患病机制,骨量的丢失、肌肉质量的减低均易引起老年人的跌倒、骨折、失能,加大患者的死亡率。因此,及早的诊断、干预 COPD、骨质疏松及肌少症至关重要。

目前关于 COPD、骨质疏松与肌少症的相关发病机制不明确,对于 COPD 合并骨质疏松与肌少症的相关的发病机制也尚无明确定论,且相关研究较少,人们在控制相关疾病中缺乏具体的理论及数据指导,使得肌少症的发生率更高,严重影响了该类人群的生活质量。因此,本综述将主要阐述 COPD 与骨质疏松对肌少症可能的影响因素,以推测 COPD 合并骨质疏松对肌少症产生的影响。

2. COPD 与肌少症的相关性

据既往的研究中可以推测,COPD 患者更易于发生肌少症的因素可能与以下因素相关。

2.1. 炎症因子

COPD 是一种慢性阻塞性气道炎症,可引起全身的炎症反应,长期炎症反应可导致炎症因子的升高。众多研究发现,COPD 中炎症因子的增多也是导致发生肌少症的原因,例如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 6、白介素 8、CRP 等。有研究发现随着 COPD 的加重,气流受限也逐渐加重,TNF- α 等炎症因子也随之增多,促炎因子加快肌肉蛋白分解代谢,此与肌少症的进展密切相关[4]。Byun 等[5]研究发现在稳定期 COPD 中肌肉减少症与高 TNF- α 水平显著有关。同时,Zhi 等[6]研究发现,TNF- α 、IL-6 等促炎因子可能参与促进骨骼肌蛋白水解激活及胰岛素抵抗,这两者为肌肉萎缩的重要因素。

2.2. 年龄

年龄是 COPD 发生的一项独立危险因素。同时, 影响 COPD 患者发生肌少症的一些主要因素同样是年龄[5], 特别是老年组(≥ 75 岁)的患者。骨骼肌是由 I 型纤维和 II 型纤维组成的, I 型纤维因具有更密集的线粒体、毛细血管和肌红蛋白含量被称为抗疲劳纤维。与 I 型慢纤维相比, II 型快纤维具有更高的糖酵解能力、更低的氧化能力。随着年龄的增长, 肌肉纤维会从 II 型过渡到 I 型[7], 包括肌内和肌间脂肪组织[8]。相反, COPD 患者主要是由 I 型纤维向 II 型纤维转移[9], 并且 II 型纤维在一般情况下更容易因炎症和缺氧刺激而出现萎缩的情况, 这可能导致呼吸困难症状和/或运动试验中表现不佳, 从而更进一步导致肌肉质量下降。

2.3. COPD 严重程度

COPD 患者都存在肺功能的异常, 从而影响肺部通气功能, 导致机体缺氧, 进而损伤肺内、肺外脏器功能。有研究发现, COPD 的严重程度越重, 肌肉质量减少的程度越重[4]。同时, 也发现肌肉减少症的发生与男性 COPD 患者肺功能恶化相关, 肺功能越差, 肌肉流失越多[10]。有研究表明, COPD 患者中肌少症患病率随着气流受限程度和疾病严重程度的增加而增加[11]。

2.4. 其他因素

吸烟、低氧、营养不良、BMI、共病等同样从不同方面影响骨骼肌的分解代谢, 加速肌肉的消耗, 进而导致肌少症的发生。众所周知, 吸烟是 COPD 主要的危险因素, 有研究表明, 吸烟与肌少症具有相关性。但也有其它研究发现吸烟的 COPD 患者中, 肌少症与非肌少症患者无明显差异。COPD 患者中营养不良是最常见的, 营养不良不仅会增加体重下降和疾病的风险, 而且还会影响肌肉减少症。

3. 骨质疏松与肌少症的相关性

肌肉和骨骼紧密相连, 它们除了机械性的相互作用外, 还作为内分泌器官分泌肌因子和骨因子, 分别调节骨代谢和骨骼肌的生长和功能, 并且骨质疏松与肌少症也有着共同的病理生理机制[12]。商海滨等[13]综合分析认为骨质疏松症与肌少症的部分信号通路是重叠的, 这表明两种疾病之间可能存在共同的发病机制。因此, 骨质疏松患者肌少症的发生率显著增加, 两者常伴随发生。导致骨质疏松更易发生肌少症的因素有哪些, 我们将具体阐述。

3.1. 性别

早期流行病学调查显示: 我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率女性为 20.7%, 男性为 14.4%, 60 岁以上人群骨质疏松症患病率明显增高, 女性尤为突出[14]。女性绝经后约 8~10 年, 与年龄有关骨质流失变得明显, 并持续终生[15]。男性性腺激素分泌不会突然减少, 在 40 岁以后的成年生活中, 与年龄相关的骨质流失较慢[16] [17]。有研究显示, 在 70 岁以下和 80 岁以上的人群中, 肌少症的患病率存在显著的性别差异。在年龄组(< 70 岁), 肌肉减少多见于女性, 而在年龄组(> 80 岁), 肌肉减少多见于男性[18]。

3.2. 年龄

骨质疏松与肌少症均是与增龄相关的疾病, 人口老龄化越高, 患病人数就越多[14]。同时, 有研究发现: 随着年龄增长, 肌肉质量及力量的下降越明显[19]。

男性和女性在 40 岁左右骨密度开始以相对较慢的速度下降, 大约每年 0.5% [20]。有研究显示, 骨细胞密度随年龄呈指数衰减, 在 75 岁时接近于 20 岁时的 40% [21]。随着年龄的增长, 骨细胞的死亡是导致骨量和强度下降的主要原因。

3.3. 内分泌因素

在影响骨重塑的全身因素中, 雌激素和睾酮、生长激素、维生素 D 和甲状旁腺激素等下降是一个主要因素, 由于许多共同的调控通路, 它们都同时影响肌肉、骨骼的生长发育。维生素 D 摄入不足及利用障碍不利于钙盐吸收, 长期低血钙引起甲状旁腺激素分泌增多, 加快骨量流失。雌激素缺乏增加破骨细胞的活性。长期雌激素缺乏症, 肠道钙吸收[22]和肾小管钙吸收减少[23], 导致慢性钙负平衡。

3.4. 运动

肌肉负荷及机械负荷可刺激骨骼重建, 修复骨骼轻度损伤, 延缓骨质疏松的发生与进展。缺乏体育活动的老年人更容易患上肌肉减少症、骨质疏松症, 并增加骨折的风险[24] [25]。有研究认为, 缺乏体育活动会加速肌肉流失, 是影响肌肉减少症发生的主要因素之一[26]。同时, 与久坐不动的人相比, 老年人高水平的体育活动可以减少肌肉质量和力量的损失[27]。此外, 有研究发现阻力型训练在保持和增加老年人肌肉质量和力量方面有明显的好处。

3.5. 其他因素

饮食、共病、使用类固醇、遗传等都与其发生密切相关。高蛋白膳食已被证明可使老年人肌肉蛋白质合成增加 50%, 而将高蛋白膳食与抗阻力锻炼相结合可使肌肉蛋白质合成增加 100% 以上[28]。同时有研究表明, 蛋白质的数量和质量可以减慢肌肉的流失, 当饮食中的蛋白质从 10% 增加到 20% 时, 健康的绝经后妇女对钙的吸收就会增强。老年人共病普遍存在, 大都属于慢性消耗疾病, 病人可出现肌肉质量、力量及功能的进行性下降。并且, 不同的疾病导致肌肉及骨质减少的机制也是不同的。使用类固醇激素同样对肌肉和骨骼的代谢产生影响, 因为它可以直接影响成骨细胞、破骨细胞和肌细胞的功能, 导致骨质和肌肉的减少。

4. COPD 合并骨质疏松对肌少症的影响

关于 COPD 合并骨质疏松患者肌少症的研究目前较少, 缺少大量的数据支持, 且目前相关机制尚不明确。Graat-Verboom 等[29]系统回顾研究显示, COPD 患者骨质疏松症的患病率约为 35%, 约 38% 的患者存在骨量减少, 且男性患者更易发生骨质疏松症, 骨质疏松症患者骨折的风险增加, 尤其易发生脆性骨折。COPD 患者本身更易于发生肌少症, 一项针对东南亚人群的研究应用 AWSG 标准估计的 COPD 合并肌少症的患病率约 24% [4]; 韩国的一项研究估计 COPD 合并肌少症的患病率约为 25% [5]。骨质疏松与肌少症又有着共同的病理生理机制, 多数骨质疏松患者都伴发肌少症。有研究表明, 相较于未合并骨质疏松的 COPD 患者, 合并骨质疏松的 COPD 患者握力、BMI、四肢肌肉质量、无脂肪组织重量指数结果更低[30]。COPD 和骨质疏松都与肌少症的发生密切相关, 而两者疾病共存可能更近一步促进肌少症发生, 但目前仍缺少进一步实验来进行验证。

5. 小结

目前关于 COPD 合并骨质疏松和肌少症发病关系尚无明确的结论。从目前的研究来看, COPD、骨质疏松与肌少症的关系与多种因素有关, 但其相关性仍需要更多的研究证实。尤其关于 COPD 合并骨质疏松患者, 更需要大量的理论和数据支持。

参考文献

- [1] Wouters, E.F., Creutzberg, E.C. and Schols, A.M. (2002) Systemic Effects in COPD. *Chest*, **121**, 127S-130S.

- https://doi.org/10.1378/chest.121.5_suppl.127S
- [2] Chen, Y.W., Ramsook, A.H., Coxson, H.O., Bon, J. and Reid, W.D. (2019) Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **156**, 1092-1110. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036>
- [3] Schnell, K., Weiss, C.O., Lee, T., *et al.* (2012) The Prevalence of Clinically-Relevant Comorbid Conditions in Patients with Physician-Diagnosed COPD: A Cross-Sectional Study Using Data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulmonary Medicine*, **12**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-26>
- [4] Limpawattana, P., Inthasuvan, P., Putraveephong, S., Boonsawat, W., Theerakulpisut, D. and Sawanyawisuth, K. (2018) Sarcopenia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Study of Prevalence and Associated Factors in the Southeast Asian Population. *Chronic Respiratory Disease*, **15**, 250-257. <https://doi.org/10.1177/1479972317743759>
- [5] Byun, M.K., Cho, E.N., Chang, J., Ahn, C.M. and Kim, H.J. (2017) Sarcopenia Correlates with Systemic Inflammation in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 669-675. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130790>
- [6] Xia, Z., Cholewa, J., Zhao, Y., *et al.* (2017) Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article No. 434. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00434>
- [7] Ciciliot, S., Rossi, A.C., Dyar, K.A., Blaauw, B. and Schiaffino, S. (2013) Muscle Type and Fiber Type Specificity in Muscle Wasting. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 2191-2199. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.016>
- [8] Correa-de-Araujo, R., Harris-Love, M.O., Miljkovic, I., Fragala, M.S., Anthony, B.W. and Manini, T.M. (2017) The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article No. 87. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00087>
- [9] Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., *et al.* (2014) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, e15-e62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
- [10] Koo, H.K., Park, J.H., Park, H.K., Jung, H. and Lee, S.S. (2014) Conflicting Role of Sarcopenia and Obesity in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*, **9**, e110448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110448>
- [11] Jones, S.E., Maddocks, M., Kon, S.S., *et al.* (2015) Sarcopenia in COPD: Prevalence, Clinical Correlates and Response to Pulmonary Rehabilitation. *Thorax*, **70**, 213-218. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206440>
- [12] Tagliaferri, C., Wittrant, Y., Davicco, M.J., Walrand, S. and Coxam, V. (2015) Muscle and Bone, Two Interconnected Tissues. *Ageing Research Reviews*, **21**, 55-70. <https://doi.org/10.1016/j.ar.2015.03.002>
- [13] 商海滨, 廉由之, 郭海玲, 等. 基于生物信息学探讨骨质疏松症与肌少症的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(10): 1458-1463.
- [14] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154.
- [15] Clarke, B.L. and Khosla, S. (2010) Physiology of Bone Loss. *Radiologic Clinics of North America*, **48**, 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2010.02.014>
- [16] Khosla, S. (2010) Update in Male Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3-10. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1740>
- [17] Orwoll, E., Lambert, L.C., Marshall, L.M., *et al.* (2006) Testosterone and Estradiol among Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 1336-1344. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1830>
- [18] Kirchengast, S. and Huber, J. (2009) Gender and Age Differences in Lean Soft Tissue Mass and Sarcopenia among Healthy Elderly. *Anthropologischer Anzeiger*, **67**, 139-151. <https://doi.org/10.1127/0003-5548/2009/0018>
- [19] Lauretani, F., Russo, C.R., Bandinelli, S., *et al.* (2003) Age-Associated Changes in Skeletal Muscles and Their Effect on Mobility: An Operational Diagnosis of Sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, **95**, 1851-1860. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>
- [20] Ferrucci, L., Baroni, M., Ranchelli, A., *et al.* (2014) Interaction between Bone and Muscle in Older Persons with Mobility Limitations. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 3178-3197. <https://doi.org/10.2174/13816128113196660690>
- [21] Qiu, S., Rao, D.S., Palnitkar, S. and Parfitt, A.M. (2002) Relationships between Osteocyte Density and Bone Formation Rate in Human Cancellous Bone. *Bone*, **31**, 709-711. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00907-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00907-9)
- [22] Gallagher, J.C., Riggs, B.L. and DeLuca, H.F. (1980) Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **51**, 1359-1364.

-
- <https://doi.org/10.1210/jcem-51-6-1359>
- [23] McKane, W.R., Khosla, S., Burritt, M.F., *et al.* (1995) Mechanism of Renal Calcium Conservation with Estrogen Replacement Therapy in Women in Early Postmenopause—A Clinical Research Center Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **80**, 3458-3464. <https://doi.org/10.1210/jc.80.12.3458>
- [24] Kaptoge, S., Dalzell, N., Jakes, R.W., *et al.* (2003) Hip Section Modulus, a Measure of Bending Resistance, Is More Strongly Related to Reported Physical Activity than BMD. *Osteoporosis International*, **14**, 941-949. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1484-2>
- [25] Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R. and Evans, W.J. (2007) Effect of 10 Days of Bed Rest on Skeletal Muscle in Healthy Older Adults. *Journal of the American Medical Association*, **297**, 1772-1774. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>
- [26] Steffl, M., Bohannon, R.W., Sontakova, L., Tufano, J.J., Shiells, K. and Holmerova, I. (2017) Relationship between Sarcopenia and Physical Activity in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Interventions in Aging*, **12**, 835-845. <https://doi.org/10.2147/CIA.S132940>
- [27] Denison, H.J., Cooper, C., Sayer, A.A. and Robinson, S.M. (2015) Prevention and Optimal Management of Sarcopenia: A Review of Combined Exercise and Nutrition Interventions to Improve Muscle Outcomes in Older People. *Clinical Interventions in Aging*, **10**, 859-869. <https://doi.org/10.2147/CIA.S55842>
- [28] Blomstrand, E., Eliasson, J., Karlsson, H.K. and Köhnke, R. (2006) Branched-Chain Amino Acids Activate Key Enzymes in Protein Synthesis after Physical Exercise. *The Journal of Nutrition*, **136**, 269S-273S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.269S>
- [29] 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>
- [30] Chua, J.R. and Tee, M.L. (2020) Association of Sarcopenia with Osteoporosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Osteoporosis and Sarcopenia*, **6**, 129-132. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.07.004>