

老年 COPD 患者肺功能与骨密度及维生素 D 关系

谭娟, 佟强, 董秀勋, 方小正, 卢正红

(南京医科大学附属淮安第一医院老年科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:探讨老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能与骨密度及维生素 D 之间的关系。方法:COPD 患者 104 例(男 61 例,女 43 例),对照组 100 例为同时期同年龄阶段同性别比例住院非 COPD 老年患者,检测肺功能、测定腰椎 1~4、股骨颈骨密度、血清维生素 D,比较不同肺功能组患者骨密度、维生素 D 水平的关系。结果:老年患者存在维生素 D 不足及骨量减少,COPD 组患者维生素 D 缺乏症及骨质疏松症高于对照组(37.5% vs 16.0%, 38.5% vs 20.0%, $P < 0.05$),肺功能恶化伴随股骨颈骨量减少及维生素 D 缺乏($P < 0.05$)。相关性分析表明骨密度及维生素 D 与 FEV1 成线性正相关($P < 0.05$)。结论:老年 COPD 患者易合并维生素 D 缺乏症及骨质疏松症,随着肺功能恶化,患病率增加;骨密度值及维生素 D 与肺功能呈正相关性。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;骨密度;维生素 D

[中图分类号] R592

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)11-1584-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20131124

Relationship between lung function and bone mineral density, serum Vitamin D in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

Tan Juan, Tong Qiang, Dong Xiuxun, Fang Xiaozheng, Lu Zhenghong

(Department of Geriatrics, Huai'an First People's Hospital Affiliated to NJMU, Huai'an 223300, China)

[Abstract] **Objective:** To study the relationship between lung function and bone mineral density (BMD), serum Vitamin D in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Pulmonary function, BMD of lumbar spine and femoral neck, and serum Vitamin D were determined in 104 COPD (61 male, 43 postmenopausal female) patients and 100 cases age and sex matched non-COPD controls. The association of lung function and BMD with serum vitamin D was analyzed as well. **Results:** Vitamin D insufficient and osteopenia were present in elderly men. The prevalence of Vitamin D deficiency and osteoporosis was higher in COPD group than that in non-COPD controls (37.5% vs 16.0% and 38.5% vs 20.0%) ($P < 0.05$). The increase of COPD severity led to the decrease of average values of BMD of femoral neck ($P < 0.05$), as well as Vitamin D ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that BMD and Vitamin D were correlated to FEV1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Prevalence of Vitamin D deficiency is high in COPD patients, increases with the severity of COPD, and is closely associated with osteoporosis prevalence. BMD and Vitamin D were correlated to pulmonary function.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; bone mineral density; Vitamin D

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(11): 1584-1586, 1590]

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是老年人常见疾病,其特点是持续存在气流受限,且呈进行性发展,COPD 存在肺外表现,骨质疏松症是 COPD 主要肺外表现之一^[1],其发病机制尚不明确,近年研究表明维生素 D 缺乏、全身性炎症反应和糖皮质激素应用影响患者骨转换^[2]。维生素 D 是一种类固醇激素,在骨形成及维持钙稳态方面起到重要作用。维生素 D 直接

关系到人体的骨密度,并且低维生素 D 水平与甲状旁腺激素水平呈负相关,进一步分解骨骼中的钙化胶原基质以维持钙稳态,引起骨量减少、骨质疏松。近年研究表明维生素 D 在多种慢性疾病如肿瘤、免疫系统疾病、感染和心血管疾病^[3],包括呼吸系统疾病均有重要作用。国外研究显示 COPD 患者普遍存在维生素 D 不足,严重 COPD 患者更常见^[4-5]。美国大规模流行病学调查发现维生素 D

与肺功能密切相关^[6]。本研究 COPD 患者维生素 D 缺乏及骨质疏松症患病率,探讨肺功能与骨密度及维生素 D 之间关系。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选择 2011 年 7 月~2013 年 3 月收住淮安市第一人民医院老年科的老年患者 104 例,其中男 61 例,女 43 例。入选标准:年龄 > 60 岁,符合 2011 年 GOLD 慢性阻塞肺疾病诊治规范标准;排除标准:①有引起继发性骨质疏松症的各种疾病如库欣综合征、甲亢及甲旁亢、糖尿病、恶性肿瘤等;②其他严重疾病影响骨代谢者,如慢性肝病、慢性肾病、慢性胃肠功能紊乱等;③半年内使用过影响骨代谢药物:如雌激素类药物、双磷酸盐、钙剂、降钙素等;④半年内应用糖皮质激素者,如每天剂量相当于 5 mg 强的松,或者总量大于 1 000 mg 氢化泼尼松。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

包括患者年龄、身高、体重、吸烟、饮酒、体育活动、既往骨折、特殊病史等情况。计算体质指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m²),根据 WHO 定义,BMI < 18.5 为低体重,18.5~23.9 为正常,24.0~26.9 为超重,> 27.0 为肥胖。吸烟指数用于评价吸烟严重程度。

1.2.2 实验室检查

空腹采集静脉血,采用酶联免疫法(ELISA)测定维生素 D。根据 WHO 定义血清维生素 D ≥ 75 nmol/L 为维生素 D 正常,50~75 nmol/L 为维生素 D 不足,< 50 nmol/L 为维生素 D 缺乏。

1.2.3 其他检查

采用美国 Norland-XR600 型双能 X 线骨密度仪测定腰椎 1~4、股骨颈的骨密度,根据 2011 年 WHO 骨质疏松症诊断指南,T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松,-2.5~-1.0 为骨量减少,> -1.0 为正常。所有研究对象采用德国康讯 PowerCube 电脑化肺通气功能仪进行肺功能测定,记录 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC,若 FEV₁/FVC < 70% 诊断为 COPD,其中 FEV₁ > 80% 预计值为轻度、50% ≤ FEV₁ < 80% 为中度、30% ≤ FEV₁ < 50% 为重度,FEV₁ < 30% 为极重度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件,结果数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 *t* 检验及单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;相关性采用直线相关分析。*P* ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

病例组与对照组间性别构成、年龄、吸烟、腰 2~4 骨密度(BMD)及 T 值差别无统计学意义,而 BMI、维生素 D、股骨颈骨密度及 T 值差别有统计学意义(表 1)。

表 1 病例组与对照组的临床特征及实验室检查结果
Table 1 Clinical characteristics and laboratory exams between patients and controls ($\bar{x} \pm s$)

| | COPD 组 | 对照组 | <i>P</i> 值 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| 男性[<i>n</i> (%)] | 61(58.7) | 59(59.0) | 0.96 |
| 年龄(岁) | 74.74 ± 5.37 | 74.64 ± 5.70 | 0.90 |
| BMI(kg/m ²) | 21.97 ± 1.94 | 23.27 ± 2.59 | <0.05 |
| 吸烟指数(年·支) | 529.63 ± 195.50 | 489.44 ± 166.02 | 0.11 |
| FEV ₁ (%) | 57.06 ± 15.88 | 81.50 ± 2.80 | <0.05 |
| FEV ₁ /FVC(%) | 58.75 ± 7.80 | 80.32 ± 5.67 | <0.05 |
| 维生素 D(nmol/L) | 58.87 ± 21.24 | 68.94 ± 16.46 | <0.05 |
| 股骨颈 BMD(g/cm ²) | 0.79 ± 0.11 | 0.84 ± 0.13 | <0.05 |
| L2~4 BMD | 0.93 ± 0.16 | 0.97 ± 0.18 | 0.17 |
| 股骨颈 T 值 | -1.91 ± 0.64 | -1.68 ± 0.68 | <0.05 |
| L2~4 T 值 | -1.52 ± 0.91 | -1.46 ± 0.96 | 0.09 |

2.2 不同肺功能患者间比较

病例组根据 GOLD 分为 4 级(I 轻、II 中、III 重、IV 极重),中随着 GOLD 分级疾病严重程度增加,维生素 D、股骨颈骨密度及股骨颈 T 值之间差别有统计学意义(*P* < 0.05),而腰椎 2~4 骨密度及 T 值差别无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。

2.3 维生素 D 缺乏症及骨质疏松症患病率

老年患者普遍存在维生素 D 不足及骨量减少,COPD 组患者维生素 D 缺乏症及骨质疏松症患病率高于对照组(37.5% vs 16.0%,38.5% vs 20.0%)(*P* < 0.05,表 3、4)。

2.4 相关性分析

维生素 D、股骨颈骨密度、T 值、L2~4 骨密度及 T 值与 FEV₁ 呈正相关(*r* 值分别为 0.350、0.332、0.276、0.169 及 0.224,*P* < 0.05)。维生素 D、股骨颈骨密度、T 值、L2~4 骨密度及 T 值与 BMI 呈正相关(*r* 值分别为 0.405、0.512、0.680、0.396、0.402,*P* < 0.05)。

3 讨论

本研究显示 COPD 患者维生素 D 缺乏症患病率 37.5%,与对照组 16.0% 相比有统计学意义。原因可能为:COPD 患者户外活动量减少,日照时间短,营养不良,皮肤老化、肌肉和脂肪存储容量低,影响

表2 不同肺功能分级间比较

Table 2 Comparison between different levels of lung function

(x ± s)

| | COPD组 GOLD 分级(例) | | | | F 值 | P 值 |
|----------|------------------|---------------|---------------|---------------|------|-------|
| | 轻度(n=11) | 中度(n=51) | 重度(n=33) | 极重度(n=9) | | |
| 维生素 D | 70.75 ± 26.21 | 62.12 ± 19.74 | 53.35 ± 20.05 | 46.17 ± 18.38 | 3.61 | 0.02 |
| 股骨颈 BMD | 0.85 ± 0.75 | 0.82 ± 0.11 | 0.76 ± 0.10 | 0.68 ± 0.13 | 6.32 | <0.01 |
| 股骨颈 T 值 | -1.52 ± 0.64 | -1.84 ± 0.62 | -2.00 ± 0.60 | -2.45 ± 0.61 | 4.31 | 0.01 |
| L2~4 BMD | 0.90 ± 0.12 | 0.96 ± 0.15 | 0.93 ± 0.17 | 0.84 ± 0.19 | 1.62 | 0.19 |
| L2~4 T 值 | -1.78 ± 0.83 | -1.51 ± 0.82 | -1.29 ± 0.81 | -2.12 ± 1.45 | 2.43 | 0.69 |

表3 维生素 D 缺乏症患病率

Table 3 Prevalence of Vitamin D deficiency

[n(%)]

| | 维生素 D 正常 | 维生素 D 不足 | 维生素缺乏 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| COPD 组 | 22(21.15) | 43(41.34) | 39(37.50) |
| 对照组 | 48(48.00) | 36(36.00) | 16(16.00) |
| χ ² 值 | 16.30 | 0.61 | 11.97 |
| P 值 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

表4 骨质疏松症患病率

Table 4 Prevalence of osteoporosis

[n(%)]

| | 正常 | 骨量减少 | 骨质疏松 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| COPD 组 | 16(15.38) | 48(46.15) | 40(38.46) |
| 对照组 | 36(36.00) | 44(44.00) | 20(20.00) |
| χ ² 值 | 11.41 | 0.03 | 8.34 |
| P 值 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

维生素 D 合成及代谢障碍。相关性研究显示维生素 D 与 FEV1 呈线性相关,表明维生素 D 水平与阻塞性通气功能障碍关系密切,Black 等^[6]研究 NHANES III (针对 14 091 例 20 岁以上的美国公民的横断面调查)数据显示维生素 D 水平和肺功能相关,与本文研究一致。

目前尚无确切机制解释两者之间的关系。有学者认为适应性免疫、感染、基因变异起到重要作用。首先伴随 COPD 病情不断加重,肺部 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞数量增加,其在 COPD 适应性免疫系统中起到重要作用^[7],适应性免疫系统的全部细胞经适当刺激后表达维生素 D 受体,影响树突状细胞的成熟,T 细胞活化和增殖,维生素 D 在 COPD 适应性免疫过程中可能起到积极作用。其次有研究证明维生素 D 缺乏与呼吸道感染易感性增加有关,维生素 D 可以增加抗菌肽表达^[8],减少上皮细胞表达促炎性细胞因子和趋化因子,从而延缓 COPD 病程。还有研究表明维生素 D 结合蛋白编码基因 rs7041 变异与 COPD 发病相关^[9],间接证明维生素 D 缺乏与 COPD 发病存在相关性。

近期 Meta 分析显示,COPD 患者骨质疏松患病率为 35%^[10]。本研究显示,COPD 患者中骨质疏松症患病率约为 38%,较对照组 20%有统计学意义,与国外研究一致。这与维生素 D 缺乏、系统性炎症、低体重、体力活动缺乏、糖皮质激素应用等密切相关。首先 COPD 患者存在维生素 D 缺乏,增加骨质疏松及骨折风险。其次 COPD 患者存在高水平炎症因子^[11],炎症因子在二者间潜在作用是 COPD 并发骨质疏松重要病理过程^[12-13]。最后有研究表明超重和肥胖在骨质疏松发展中起积极作用^[14],说明低体重也是骨质疏松独立危险因素,本研究显示两组间 BMI 差别有统计学意义,且相关性研究说明 BMI 与骨密度及 T 值呈正相关。本研究表明随着肺功能恶化,骨密度下降显著。严重 COPD 患者合并更多的骨质疏松症危险因素^[15],如体力活动缺乏、光照时间减少,此外严重 COPD 患者炎症因子明显增多,增加骨质疏松风险。本研究尚未涉及严重 COPD 患者糖皮质激素使用对骨密度影响,有待于进一步研究。

本研究显示 COPD 组腰椎 1~4 骨密度及 T 值与对照组间差异无统计学意义,肺功能间差别无统计学意义,考虑可能与老年人退行性骨关节病变、骨折、主动脉钙化、胆囊结石、肾结石等有关。故股骨颈骨密度可作为估测髋部骨折敏感指标,腰椎骨密度易受药物治疗影响,可用于疗效监测^[16]。

综上所述,老年 COPD 患者存在维生素 D 缺乏及骨密度降低,随病情进展更为显著。维生素 D 在 COPD 患者并发骨质疏松中起重要作用,早期补充维生素 D 对防治 COPD 相关骨质疏松症有一定作用,但对于能否减缓 COPD 病程进展需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary

(下转第 1590 页)

[参考文献]

- [1] 张献辉,李娟,崔洪成,等. 有氧运动、抗阻训练与2型糖尿病康复[J]. 中国康复医学杂志,2010,25(5):479-483
- [2] Gordon BA, Benin AC, Bird SR, et al. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(2): 157-175
- [3] 沈雁红,吴毅. 运动疗法对社区糖尿病患者血糖的影响[J]. 中国康复医学杂志,2009,24(1):1028-1029
- [4] 王萍,廖少玲,梁仁瑞,等. 有氧运动护理干预对社区2型糖尿病患者血糖及生活质量的影响[J]. 广东医学,2009,30(8):1211-1212
- [5] 廖志红,周凤琼,梁奕铨. 生活质量是评价糖尿病治疗的重要指标[J]. 中国糖尿病杂志,2000,8(5):304-305
- [6] 戴筱英. 餐后不同时间运动对糖尿病患者的降糖作用[J]. 中国运动医学杂志,2001,5(7):104-106
- [7] 卢正红,唐伟,沈雪峰,等. 中老年2型糖尿病认知特点及影响因素分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2007,27(9):1000-1004
- [8] Andrew JS, Icn JD, Buan MF. Acute hypoglycemia alters mood state and impairs cognitive in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10):2335-2340
- [9] 郭汉,高晓华. 有氧健身操结合饮食控制改善代谢综合征患者胰岛素抵抗、血脂、血糖的实验研究[J]. 北京体育大学学报,2009,32(2):77-79

[收稿日期] 2013-04-29

(上接第1586页)

- [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365
- [2] Lehouck A, Boonen S, Decramer M, et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis [J]. *Chest*, 2011, 139(3): 648-657
- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281
- [4] Janssens W, Bouillon R, Claes B, 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):215-220
- [5] Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. COPD Clinical Research Network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(3):286-290
- [6] Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey [J]. *Chest*, 2005, 128(6):3792-3798
- [7] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(26):2645-2653
- [8] Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression [J]. *J Immunol*, 2004, 173(5):2909-2912
- [9] Janssens W, Bouillon R, Claes B, 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):215-220
- [10] Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(1):209-218
- [11] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2):123-132
- [12] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):1165-1185
- [13] Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2011, 5(3):217-224
- [14] Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component [J]. *Respir Med*, 2009, 103(8):1143-1151
- [15] Maggi S, Siviero P, Gonnelli S, et al. Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The EOLO study [J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12(3):345-352
- [16] Lehouck A, Boonen S, Decramer M, et al. COPD, bone metabolism and osteoporosis [J]. *Chest*, 2011, 139(7): 648-657

[收稿日期] 2013-05-05