

慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症危险因素的 Meta 分析

张宁¹, 夏晓黎², 王亚峰¹, 魏才杰¹, 马娇娇¹

(1. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学附属医院老年病科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发骨质疏松症(OP)的危险因素。方法 计算机检索中文数据库[中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普网(VIP)]及外文数据库(the Cochrane Library、PubMed、Web of Science), 筛选出 COPD 合并 OP 的病例对照研究和横断面研究, 检索时间限定为建库至 2021 年 10 月。由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 篇文献, 病例对照研究 8 篇和横断面研究 6 篇。Meta 分析显示, 年龄[MD=4.52, 95%CI(4.44, 4.60)], FEV₁%[MD=-1.56, 95%CI(-1.72, -1.39)], FEV₁/FVC%[MD=-6.75, 95%CI(-10.98, -2.51)], FEV₁[MD=-0.52, 95%CI(-0.79, -0.26)], BMI[MD=-2.46, 95%CI(-2.49, -2.42)], 吸烟[MD=4.44, 95%CI(1.63, 7.25)], 总骨密度值[MD=-1.52, 95%CI(-2.09, -0.95)], 脊柱骨密度[MD=-0.60, 95%CI(-0.78, -0.42)], 髋部骨密度[MD=-0.70, 95%CI(-0.90, -0.50)], PO₂[MD=-10.20, 95%CI(-19.16, -1.25)], PCO₂[MD=3.47, 95%CI(1.44, 5.50)], CRP[MD=0.35, 95%CI(-2.11, 2.81)], IL-6[MD=23.59, 95%CI(21.10, 26.08)], TNF-α[MD=18.73, 95%CI(17.21, 20.26)], Ca[MD=-0.05, 95%CI(-0.10, 0)], P[MD=0.01, 95%CI(-0.01, 0.04)], 吸入激素[OR=2.22, 95%CI(0.76, 6.47)], 口服激素[OR=0, 95%CI(0, 0)], CAT 评分[MD=3.10, 95%CI(-0.73, 6.93)]是慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的危险因素。结论 年龄、FEV₁%、FEV₁/FVC%、FEV₁、BMI、吸烟、骨密度、PO₂、PCO₂、IL-6、TNF-α、吸入激素与 COPD 合并 OP 密切相关, 但受纳入研究数量的影响, 该结论尚待更大样本量研究的进一步验证。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松症; 肺功能

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.24.020

文章编号: 1006-1959(2022)24-0108-07

Meta-analysis of Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Osteoporosis

ZHANG Ning¹, XIA Xiao-li², WANG Ya-feng¹, WEI Cai-jie¹, MA Jiao-jiao¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with osteoporosis (OP). **Methods** Chinese databases [China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, SinoMed, VIP] and foreign databases (the Cochrane Library, PubMed, Web of Science) were searched by computer to screen out case-control studies and cross-sectional studies of COPD complicated with OP. The search time was limited from the establishment of the database to October 2021. Two researchers independently screened the literature, extracted the data and evaluated the risk of bias of the included literature. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 14 literatures were included, including 8 case-control studies and 6 cross-sectional studies. Meta-analysis results showed that Meta-analysis showed that age [MD=4.52, 95%CI(4.44, 4.60)], FEV₁%[MD=-1.56, 95%CI(-1.72, -1.39)], FEV₁/FVC%[MD=-6.75, 95%CI(-10.98, -2.51)], FEV₁[MD=-0.52, 95%CI(-0.79, -0.26)], BMI [MD=-2.46, 95%CI(-2.49, -2.42)], smoking [MD=4.44, 95%CI(1.63, 7.25)], total bone mineral density [MD=-1.52, 95%CI(-2.09, -0.95)], spine bone mineral density [MD=-0.60, 95%CI(-0.78, -0.42)], hip BMD [MD=-0.70, 95%CI(-0.90, -0.50)], PO₂ [MD=-10.20, 95%CI(-19.16, -1.25)], PCO₂[MD=3.47, 95%CI(1.44, 5.50)], CRP[MD=0.35, 95%CI(-2.11, 2.81)], IL-6[MD=23.59, 95%CI(21.10, 26.08)], TNF-α[MD=18.73, 95%CI(17.21, 20.26)], Ca[MD=-0.05, 95%CI(-0.10, 0)], P[MD=0.01, 95%CI(-0.01, 0.04)], inhaled hormone [OR=2.22, 95%CI(0.76, 6.47)], oral hormone [OR=0, 95%CI(0, 0)], CAT score [MD=3.10, 95%CI(-0.73, 6.93)] were a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease with osteoporosis. **Conclusion** Age, FEV₁%, FEV₁/FVC%, FEV₁, BMI, smoking, bone mineral density, PO₂, PCO₂, IL-6, TNF-α, and inhaled hormones are closely related to COPD with OP. However, due to the number of included studies, this conclusion needs to be further verified by a larger sample size.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Osteoporosis; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床上常见的以不完全性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病, 该病常伴

随骨质疏松、恶性肿瘤、糖尿病、认知障碍、焦虑、抑郁等多种合并症^[1], 而骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是其最常见的肺外并发症, 其发病率为 9%~69%^[2]。近些年关于 COPD 并发 OP 危险因素的研究日益增多, 研究发现年龄、吸烟、营养不良、病情分级、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、VitD 缺乏、性腺机能减退、慢病导致的体力活动受限及皮质类固醇使用等都与该疾病的发生有关^[2]。本研究拟对 COPD 发生 OP 危险因素的相关文献进行 Meta 分析, 为该疾病的预防和精准治疗提供理论依据。

基金项目: 1. 兰州市科技计划项目 (编号: 2020-ZD-86、2020-ZD-63); 2. 甘肃中医药大学附属医院院内技术创新基金项目 (编号: gzfy-2020-09)

作者简介: 张宁 (1995.11-), 女, 甘肃静宁县人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的研究

通讯作者: 夏晓黎 (1969.2-), 女, 甘肃金昌人, 本科, 主任医师, 主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的研究

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索中文数据库: 中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普网(VIP)及外文数据库: the Cochrane Library、PubMed、Web of Science。检索词包括 COPD 及其常用词语或简称、骨质疏松、危险因素。采用专业检索式, 手工检索相关文献。中文检索式: (COPD AND 骨质疏松 AND 危险因素); 外文检索式: ((COPD OR Chronic obstructive pulmonary disease) AND (OP OR osteoporosis)) AND (risk factors)。检索时间为建库至 2021 年 10 月。

1.2 纳入标准 ①所有国内外公开的文献; ②明确诊断为 COPD 及 COPD 合并骨质疏松症; ③所有文献原始数据完整、研究方法合理、资料分析正确。

1.3 排除标准 ①完全相同或重复发表的文献; ②全文信息不全, 原始数据无法获取的文献; ③病例数过少的文献; ④文献质量水平较低, 即 Newcastle Ottawa Scale (NOS) 量表评分 < 7 分的文献; ⑤综述、经验总结、个案报道等文献。

1.4 文献质量评价 选用 NOS 量表进行评价, 纳入评分 ≥ 7 分的文献。所有的文献筛选、质量评估均由 2 名研究员独立进行, 意见不一致时, 协商解决或咨询第 3 人帮助解决。

1.5 统计学方法 数据整理和统计分析采用 RevMan5.3 软件。结局指标连续性变量以均数差 (MD) 及其 95% CI 作为效应指标, 二分类变量以比值比 (OR) 及其 95% CI 作为效应指标。采用 P 值和 I^2 判断各研究间异质性: 若 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.05$ 说明各

研究间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 则说明各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若存在明显异质性, 需对异质性进行分析, 进行敏感性分析及亚组分析, 说明异质性来源。

2 结果

2.1 文献纳入基本情况和结果 初筛文章 563 篇, 经剔除后筛选文章 496 篇, 经读文章摘要, 全文后最终纳入文章 14 篇^[3-16]。文献筛选流程见图 1, 文献基本特征见表 1。

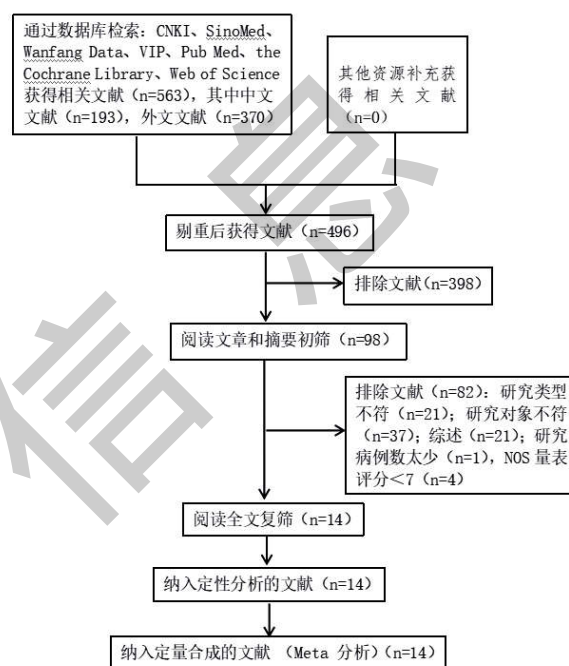


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	研究类型	n (实验组/对照组)	结局指标
Saeed A, 2019 ^[3]	横断面研究	149/220	①②③⑥⑦⑧
Lin CH, 2018 ^[4]	横断面研究	42/17	①⑥⑨⑩
Lin CW, 2015 ^[5]	横断面研究	50/75	①②③④⑥⑦⑧⑨
Graat-Verboom L, 2009 ^[6]	横断面研究	115/212	①②⑥⑦⑧⑬⑯⑰
Lee SH, 2017 ^[7]	横断面研究	191/890	①②③④⑥⑨⑩
Liang B, 2012 ^[8]	病例对照研究	193/252	①②③⑥⑦⑨⑩⑬⑭⑮
Liu WT, 2015 ^[9]	病例对照研究	11/19	①②③⑤⑥⑨⑩
Lu PC, 2017 ^[10]	病例对照研究	4078/41 317	①⑯⑰
刘伟新, 2018 ^[11]	病例对照研究	60/60	①②③④⑥⑯
李俏俏, 2014 ^[12]	病例对照研究	64/95	②⑥⑦⑪⑫
王鹏飞, 2012 ^[13]	病例对照研究	26/34	①②③⑥⑦⑨⑪⑭⑮
胡美, 2009 ^[14]	病例对照研究	119/61	②③⑪⑫
蔡明文, 2014 ^[15]	病例对照研究	50/50	①②⑥⑦
赵晓辉, 2021 ^[16]	横断面研究	52/144	①②③⑯

注: ①年龄; ②FEV₁%; ③FEV₁/FVC%; ④FEV₁; ⑤CAT 评分; ⑥BMI; ⑦吸烟; ⑧骨密度 T 值; ⑨脊柱骨密度值; ⑩髋部骨密度值; ⑪PO₂; ⑫PCO₂; ⑬CRP; ⑭IL-6; ⑮TNF-α; ⑯吸入激素; ⑰口服激素

2.2 文献质量评价 纳入文献均为 NOS 评分 ≥ 7 分的文献,见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 年龄 共有 12 篇文献^[3-11,13,15,16] 报道了年龄与 COPD 合并 OP 的关系,统计分析结果显示各研究间存在较大异质性($P=100\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示年龄是 COPD 合并 OP 的危险因素[$MD=4.52, 95\% CI(4.44, 4.60), P<0.000 01$],

见图 2。

2.3.2 $FEV_1\%$ 共有 12 篇文献^[3,5-9,11-16]报道了 $FEV_1\%$ 与 COPD 合并 OP 的关系,统计分析结果显示各研究间存在较大异质性($P=99\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 $FEV_1\%$ 是 COPD 合并 OP 的危险因素[$MD=-1.56, 95\% CI(-1.72, -1.39), P<0.000 01$],见图 3。

表 2 NOS 评分量表(分)

第一作者	研究人群选择	组间可比性	暴露因素的测量	总分
蔡明文 ^[15]	4	2	2	8
王鹏飞 ^[13]	4	2	2	8
胡美 ^[14]	4	2	2	8
赵晓辉 ^[16]	3	2	2	7
李俏俏 ^[12]	4	2	2	8
刘伟新 ^[11]	3	2	2	7
Saeed A ^[3]	3	2	2	7
Lin CH ^[4]	4	2	2	8
Lin CW ^[5]	4	1	2	7
Liang B ^[8]	3	2	2	7
Lee SH ^[7]	3	2	2	7
Graat-Verboom L ^[6]	3	2	2	7
Liu WT ^[9]	3	2	2	7
Lu PC ^[10]	4	2	2	8

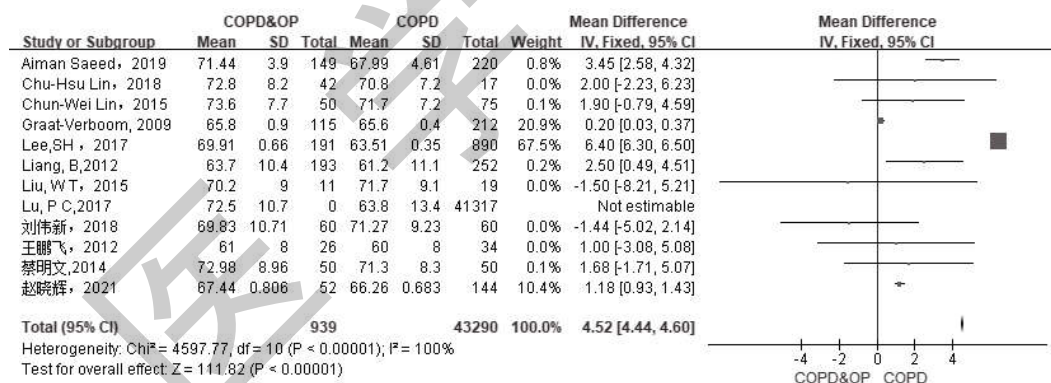


图 2 年龄对 COPD 合并 OP 影响的森林图

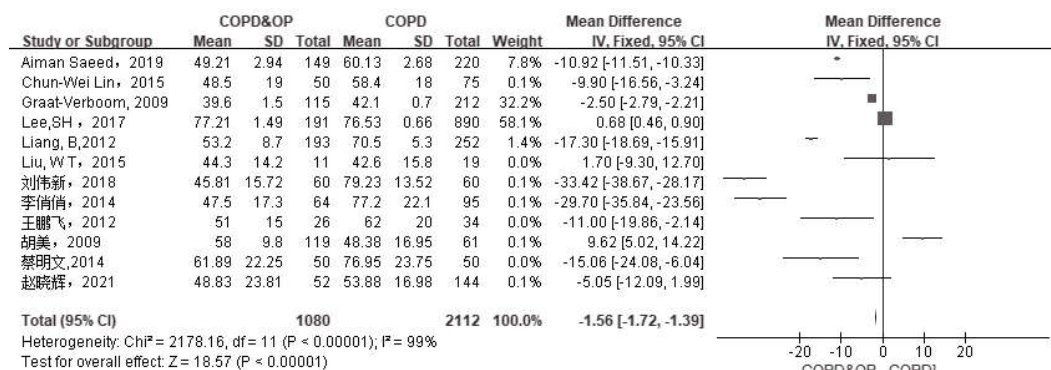


图 3 $FEV_1\%$ 对 COPD 合并 OP 影响的森林图

2.3.3 FEV₁/FVC% 共有 9 篇文献^[3,5,7-9,11,13,14,16]报道了 FEV₁/FVC%与 COPD 合并 OP 的关系,统计分析结果显示各研究间存在较大异质性($P=99\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 FEV₁/FVC%不是 COPD 合并 OP 的危险因素 [$MD=-2.36, 95\% CI (-7.06, 2.34), P=0.32$], 见图 4; 进一步行敏感性分析,剔除胡美^[14]文献,采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 FEV₁/FVC%是 COPD 合并 OP 的危险因素 [$MD=-6.75, 95\% CI (-10.98, -2.51), P=0.002$], 见图 5。

2.3.4 FEV₁ 共有 3 篇文献^[5,7,11]报道了 FEV₁ 与 COPD

合并 OP 的关系, 统计分析结果显示各研究间存在较大异质性 ($P=91\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 FEV₁ 是 COPD 合并 OP 的危险因素 [$MD=-0.52, 95\% CI (-0.79, -0.26), P<0.0001$], 见图 6。

2.3.5 BMI 共有 11 篇文献^[3-9,11-13,15]报道了 BMI 与 COPD 合并 OP 的关系, 统计分析结果显示各研究间存在较大异质性($P=99\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 BMI 是 COPD 合并 OP 的危险因素 [$MD=-2.46, 95\% CI (-2.49, -2.42), P<0.0001$], 见图 7。

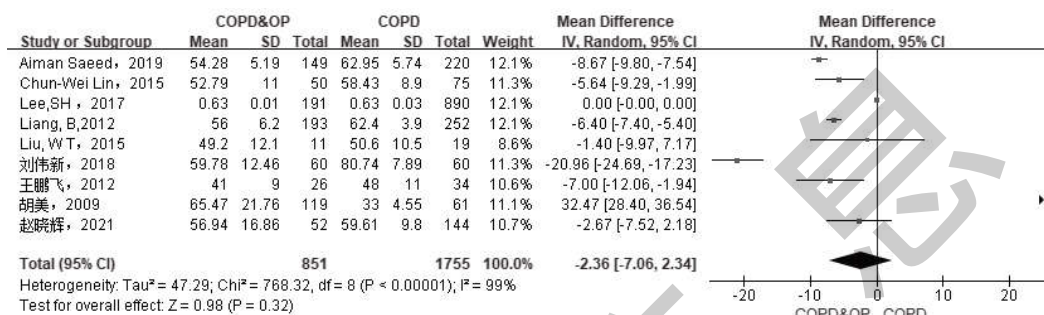


图 4 FEV₁/FVC%对 COPD 合并 OP 影响的森林图

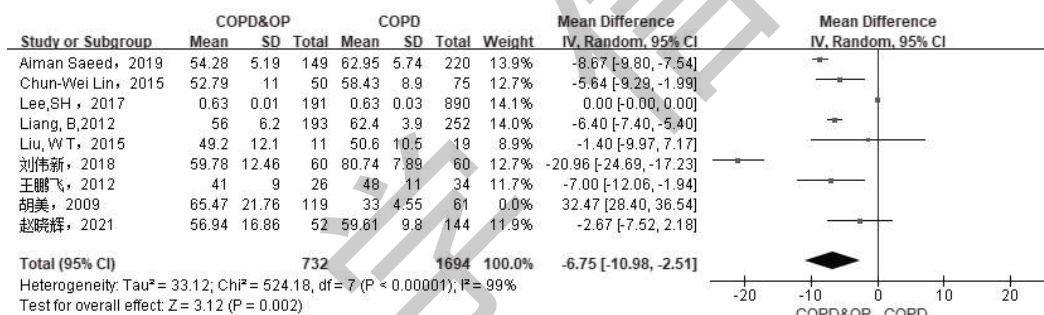


图 5 FEV₁/FVC%对 COPD 合并 OP 影响的敏感性分析

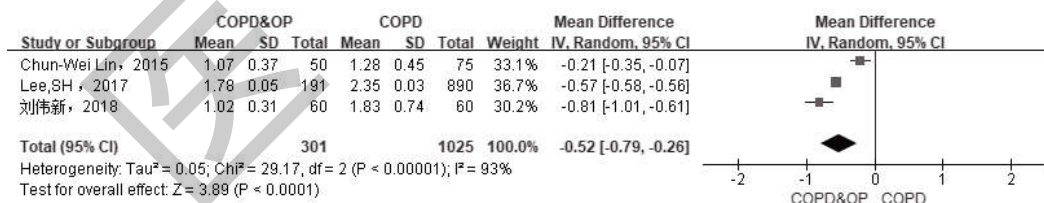


图 6 FEV₁ 对 COPD 合并 OP 影响的森林图

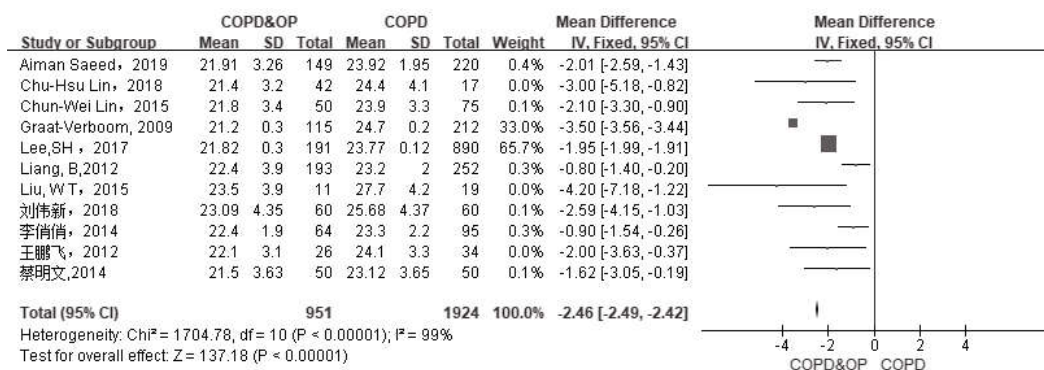


图 7 BMI 对 COPD 合并 OP 影响的森林图

2.3.6 吸烟 共有 7 篇文献^[3,5,6,8,12,13,15]报道了吸烟与 COPD 合并 OP 的关系, 统计分析结果显示各研究间存在较大异质性($I^2=97\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示吸烟是 COPD 合并 OP 的危险因素 $[MD=4.44, 95\% CI(1.63, 7.25), P=0.002]$, 见图 8。

2.3.7 骨密度值、血气分析、血液检测、口服激素、CAT 评分 骨密度值、血气分析、血液检测、口服激素均是 COPD 合并 OP 的危险因素, 而吸入激素和

CAT 评分并不是 COPD 合并 OP 的危险因素, 见表 3。

2.4 敏感性分析 运用 RevMan5.3 软件对所有各危险因素进行逐一排除每项的方法进行敏感性分析, 结果发生改变的有 $FEV_1/FVC\%$, 其余结果未见明显改变, 结果稳定。

2.5 发表偏倚分析 将纳入文献研究较多的危险因素为 BMI 的研究绘制漏斗图进行发表偏倚检验, 显示各研究点左右分布基本对称(图 9), 提示存在发表偏倚的可能性较小。

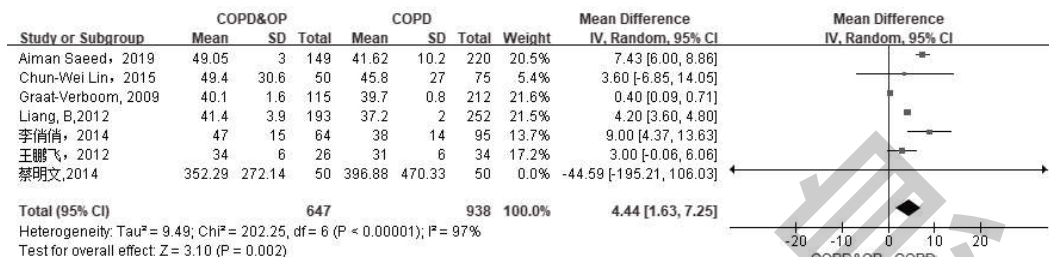


图 8 吸烟对 COPD 合并 OP 影响的森林图

表 3 骨密度值、血气分析、血液检测、激素对 COPD 合并 OP 影响的 Meta 分析

影响因素	暴露因素	纳入文献	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			I^2	P		$MD/OR(95\% CI)$	P
骨密度值	总骨密度 T 值	3, 5, 6	98%	<0.000 01	随机效应模型	-1.52(-2.09, -0.95)	<0.000 01
	脊柱骨密度	4, 5, 7-9, 13	99%	<0.000 01	随机效应模型	-0.60(-0.78, -0.42)	<0.000 01
	髌部骨密度	4, 7-9	100%	<0.000 01	随机效应模型	-0.70(-0.90, -0.50)	<0.000 01
血气分析	PO_2	12-14	91%	<0.0001	随机效应模型	-10.20(-19.16, -1.25)	0.03
	PCO_2	12, 14	87%	0.006	随机效应模型	3.47(1.44, 5.50)	0.0008
血液检测	CRP	6, 8	100%	<0.000 01	随机效应模型	0.35(-2.11, 2.81)	0.78
	IL-6	8, 13	/	/	随机效应模型	23.59(21.10, 26.08)	0.0008
	TNF- α	8, 13	60%	0.11	随机效应模型	18.73(17.21, 20.26)	<0.000 01
	Ca	12, 15	0	0.70	固定效应模型	-0.05(-0.10, 0)	0.06
	P	12, 15	0	0.40	固定效应模型	0.01(-0.01, 0.04)	0.26
	吸入激素	6, 10, 11, 16	76%	0.02	随机效应模型	2.22(0.76, 6.47)	0.14
激素	口服激素	6, 10	/	/	随机效应模型	0(0, 0)	<0.000 01
CAT 评分	CAT 评分	9	/	/	随机效应模型	3.10(-0.73, 6.93)	0.11

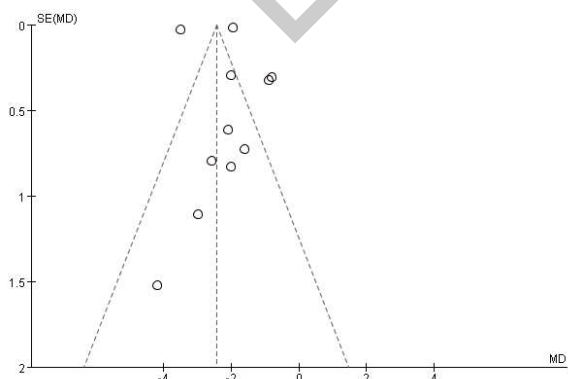


图 9 危险因素为 BMI 的漏斗图

3 讨论

COPD 是临床上常见的以不完全性气流受限为

特征的慢性气道炎性反应性疾病。该病具有较高的发病率和致死率, 目前临床上认为 COPD 更多的是一种综合征, 而不是一种单一的疾病, 该病常合并 OP、恶性肿瘤、糖尿病、认知障碍、焦虑、抑郁等多种并发症^[1]。而 OP 作为 COPD 最严重的肺外并发症, 带来的不良后果更为严重, 因此早期防治该疾病的发病尤为关键。

本研究共纳入 14 篇文献, 包括 8 篇病例对照研究和 6 篇横断面研究, 通过 Meta 分析对 COPD 合并 OP 的危险因素进行了评价, 结果显示年龄、肺功能、BMI、吸烟、骨密度、 PO_2 、 PCO_2 、IL-6、TNF- α 、口服激素均为 COPD 合并 OP 的危险因素。研究表明^[2], COPD 合并 OP 的发生率为 9%~69%, 而老年 COPD

患者的 OP 发病率更高,如果未能够及时发现与治疗,则极易导致股骨骨折和髌骨骨折等病症的发生,严重影响患者身体健康和生活质量。吸烟不仅是 COPD 患者极其重要的致病因素,同时也是影响机体骨代谢,导致骨密度下降的独立危险因素^[17]。有研究表明^[18],与不吸烟者相比,吸烟者所有骨骼部位的骨量均显著减少,并且骨质疏松性骨折发生风险增加,且吸烟者的骨量较从不吸烟者的骨量低 1/3,这是因为香烟烟雾对骨骼有负面影响,吸烟会增加活性氧(ROS)的形成,从而损害骨细胞及其体内平衡。总的来说,吸烟对患者的影响,以男性和老年人最大,并且呈剂量依赖型^[19]。BMI 是预测骨密度降低及 OP 的决定因素,低 BMI 相关的骨折风险主要依赖于骨密度^[20]。重度 COPD 患者的低体重指数被认为是由 TNF- α 和细胞因子水平升高和氧化应激所引起的^[21]。虽然全身性炎症和氧化应激均可通过骨骼肌减少直接或间接引起骨代谢异常,但在多大程度上促进 COPD 患者骨密度与 BMI 的相关性尚需进一步研究^[22]。

OP 与肺功能的相关性已经得到了广泛的研究。肺功能的下降与 OP 的发生有关,其主要是与低骨密度相关^[23]。研究表明^[23],成人早期低 FEV₁ 是 COPD 发展的重要因素,FEV₁ 加速下降并非 COPD 的必然特征,因此 COPD 患者在早期阶段则易发生骨质疏松性骨折。低氧和高碳酸血症都对骨代谢有显著影响,并可能使 COPD 患者易患 OP,特别是在未治疗和(或)严重 COPD 患者中。Takabatake N 等^[24]研究发现,COPD 患者 PaO₂ 水平与 TNF- α 水平呈负相关,缺氧可通过激活 TNF- α 系统引起氧化应激和炎症的增加,从而通过影响炎性介质的释放影响骨代谢。全身性炎症被认为是许多不同疾病的共同特征,Liang B 等^[25]研究表明,促炎细胞因子,包括 TNF- α 和 IL-6 是导致 OP 后低骨密度的独立预测因子,是由于全身炎症导致的炎性介质的产生直接或间接刺激破骨细胞增殖分化,影响骨代谢。通过分析,本研究未发现 CRP、维生素 D、Ca、P、CAT 评分是 COPD 合并 OP 的危险因素。但有研究发现^[25],普通人群中 CRP 升高所反映的全身炎症与 OP 和骨吸收增加有关。维生素 D 不足或缺乏可导致肠内钙吸收减少,骨骼钙化受损,继发性甲状旁腺功能亢进,骨代谢率高,从而导致骨质流失和 OP^[22]。此外,25(OH)D 水平在晚期较低,提示 COPD 严重程度与维生素 D 缺乏有关^[26,27]。这种联系的确切原因尚不清楚,分析 COPD 患者维生素 D 缺乏可能是由于日照减少、饮食不良和吸烟本身造成的^[28]。

糖皮质激素是 OP 常见和确定的继发原因,糖皮质激素诱导的 OP 的发展依赖于每日剂量,而且

即使是小剂量也会发生^[29]。Maggi S 等^[30]研究表明,糖皮质激素的应用是一个独立的危险因素,全身性和吸入性糖皮质激素均与 OP 的高风险密切相关,其中吸入糖皮质激素和口服糖皮质激素的风险均增加 2 倍,联合治疗的风险增加 3 倍。虽然二者间无统计学意义,但在非常严重的 COPD 和高 OP 风险之间存在相关性,因此必须仔细监测大量吸入糖皮质激素 COPD 患者的骨状况。糖皮质激素既通过抑制骨形成对骨产生直接的不利影响,又由于肌肉衰弱和萎缩而产生间接的影响,因此骨折风险部分独立于骨密度^[31,32]。另外,CAT 评分作为评估 COPD 严重程度的重要评分,被发现与髌关节骨密度呈负相关^[33],表明 CAT 评分越高,疾病严重程度越重,越易发生 OP。

虽然 COPD 导致 OP 的机制尚不清楚,但 COPD 患者有许多 OP 的一般和疾病特异性危险因素。除上述经 Meta 分析出来的指标外,尚有一些指标不容忽视:①由于 COPD 呼吸困难症状导致的体力活动的减少也是 OP 一个确定的危险因素。研究发现^[34],活动量的多少与 COPD 患者骨密度密切相关。减少活动量可能引发或加重肌少症,从而使患者肌肉功能减退、肌力下降,可致皮质骨吸收加速、变薄,对抗剪切力、扭力和折弯力能力变弱;松质骨内的水平骨小梁数量减少,垂直骨小梁变得稀疏,骨密度越来越低^[35];②有研究发现^[3,4],肌酐、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、高血压等也可影响 COPD 合并 OP 的发生。但由于研究数据过少或者文献质量达不到纳入要求,缺乏进一步的临床检验,本研究未对这些指标进行分析。但这些指标对疾病的影响不容忽视,临床工作者还需对以上指标多加关注,积极采取措施,最大可能预防 OP 的发生。此外,本研究尚存在一些局限性:①纳入文献数量较少,可能导致结果的准确度不足;②涉及有些相关危险因素指标少,可能导致结果的可靠性降低。

综上所述,年龄、FEV₁%、FEV₁/FVC%、FEV₁、BMI、吸烟、骨密度、PO₂、PCO₂、IL-6、TNF- α 、吸入激素与 COPD 合并 OP 密切相关,但受纳入研究数量的影响,该结论尚待更大样本量的进一步验证。

参考文献:

- [1]Divo M,Cote C,de Torres JP,et al.Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J].Am J Respir Crit Care Med,2012,186(2):155-161.
- [2]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.
- [3]Saeed A,Parveen H,Jamil B.Evaluation of risk factors causing osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Patients [J].Journal of Medicine,Physiology and Biophysics,

2019;54:43-49.

- [4] Lin CH, Chen KH, Chen CM, et al. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan[J]. Peer J, 2018, 6: e4232.
- [5] Lin CW, Chen YY, Chen YJ, et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1493-500.
- [6] 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.
- [7] Lee SH, Kwon HY. Prevalence of Osteoporosis in Korean Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Health-related Quality of Life According to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011 [J]. J Bone Metab, 2017, 24(4): 241-248.
- [8] Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD [J]. Endocrine, 2012, 42(1): 190-195.
- [9] Liu WT, Kuo HP, Liao TH, et al. Low bone mineral density in COPD patients with osteoporosis is related to low daily physical activity and high COPD assessment test scores [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1737-144.
- [10] 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.
- [11] 刘伟新, 苗亚飞, 刘丁君. 慢性阻塞性肺疾病患者合并骨质疏松的患病情况及危险因素[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(3): 465-467.
- [12] 李俏俏. 不同分期的 COPD 患者并发骨质疏松的相关因素分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8): 150-155.
- [13] 王鹏飞, 许建英, 刘虎. 慢性阻塞性肺疾病继发骨质疏松症患者血清高密度脂蛋白胆固醇水平的变化[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(4): 293-294.
- [14] 胡美. 慢性阻塞性肺疾病患者发生骨质疏松的危险因素探讨[D]. 重庆: 第三军医大学, 2009.
- [15] 蔡明文. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松的危险因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(1): 50-52.
- [16] 赵晓辉. 慢性阻塞性肺疾病患者合并骨质疏松症的中医证型分布及相关性分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [17] Pompe E, Bartstra J, Verhaar HJ, et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers[J]. Eur J Radiol, 2017, 89: 177-181.
- [18] Braun KF, Ehnert S, Freude T, et al. Quercetin protects primary human osteoblasts exposed to cigarette smoke through activation of the antioxidative enzymes HO-1 and SOD-1[J]. Scientific World Journal, 2011, 11: 2348-2357.
- [19] Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density [J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68(5): 259-270.
- [20] De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2005, 16

(11): 1330-1338.

- [21] Remels AH, Gosker HR, Langen RC, et al. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD [J]. J Appl Physiol (1985), 2013, 114(9): 1253-1262.
- [22] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. J Bone Metab, 2016, 23(3): 111-120.
- [23] Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 111-122.
- [24] Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(4 Pt 1): 1179-1184.
- [25] Koh JM, Khang YH, Jung CH, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(10): 1263-1271.
- [26] Förli 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.
- [27] Zhu B, Zhu B, Xiao C, et al. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1907-1916.
- [28] Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism [J]. Eur J Clin Nutr, 1999, 53(12): 920-926.
- [29] van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses[J]. Rheumatology (Oxford), 2000, 39(12): 1383-1389.
- [30] 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.
- [31] Rao CM, Singh P, Maikap D, et al. Musculoskeletal Disorders in Chronic Obstructive Airway Diseases: A Neglected Clinical Entity[J]. Mediterr J Rheumatol, 2021, 32(2): 118-123.
- [32] Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(11): 3224-3229.
- [33] Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function[J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(4): 392-400.
- [34] Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study[J]. Respir Care, 2011, 56(7): 961-968.
- [35] 黄宏兴, 吴青, 李跃华, 等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10): 1221-1229, 1236.

收稿日期: 2022-01-26; 修回日期: 2022-03-01

编辑/杜帆