

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.06.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1643.018\(2024-03-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1643.018(2024-03-02))

慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的研究进展*

贺甜甜¹, 郭思佳^{2△}, 边菲¹, 黄雲菲¹, 王亚娟¹

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院呼吸与危重医学科, 天津 300250)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上一种常见的慢性呼吸系统疾病,在其发病人群中老年患者占多数。COPD常合并多种疾病,包括骨质疏松症(OP)、心血管疾病、肌肉萎缩、焦虑抑郁状态、肺癌等。老年COPD患者OP患病率相对较高,COPD合并OP的危险因素较多,其发病机制及治疗尚需进一步研究。该文从其发病的危险因素,可能的发病机制及相关治疗的研究进展进行阐述,以期为其预防与治疗提供思路。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;骨质疏松症;研究进展;综述

[中图分类号] R56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)06-0927-07

Research progress of chronic obstructive pulmonary disease complicated with osteoporosis*

HE Tiantian¹, GUO Sijia^{2△}, BIAN Fei¹, HUANG Yunfei¹, WANG Yajuan¹

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease in clinic. The majority of patients with COPD are elderly subjects. COPD is often associated with a variety of diseases, including osteoporosis (OP), cardiovascular disease, muscular dystrophy, anxiety and depression, and lung cancer. The prevalence rate of OP in elderly patients with COPD is relatively high, and there are many risk factors associated with OP in COPD. Its pathogenesis and treatment need further study. In this paper, the risk factors, possible pathogenesis and related treatment of the disease were discussed in order to provide ideas for its prevention and treatment.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; research progress; review

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续的呼吸道症状和不可逆的气流受限为主的临床常见疾病。COPD常合并多种疾病,包括骨质疏松症(osteoporosis, OP)、心血管疾病、肌肉萎缩、焦虑抑郁状态、肺癌等^[1]。OP作为COPD的肺外并发症之一^[2],可在COPD患者使用糖皮质激素、全身炎症反应、维生素D缺乏、吸烟、BMI降低、肺功能障碍、活动量减少、高龄等危险因素的作用下发生。有研究表明,OP在COPD患者中十分常见,尤其是在中度、极重度COPD患者中更为常见,并且OP的患病率和严重程度随COPD的严重程度增加而增加^[3]。此外,OP还会导致骨折的发生,进一步恶化肺功能,造成COPD患者的残疾和死亡^[4]。两种疾病形成恶性循环,给患者带来沉重的负担,极大地影响了其治疗和预后^[5]。然而,在COPD

合并OP的治疗方面存在着严重的不足^[6]。因此,本文阐述COPD合并OP的危险因素、发病机制及治疗的研究进展,以期COPD合并OP的预防和治疗提供思路。

1 危险因素

1.1 使用糖皮质激素

继发性OP的一个常见诱因就是过量使用糖皮质激素^[7]。糖皮质激素可以影响OP患者的成骨细胞和破骨细胞,并能抑制成骨细胞的功能^[8]。吸入糖皮质激素还可以使成骨细胞的生成减少而破坏骨稳态,诱导OP^[9]。当成骨细胞的功能被抑制时,会对骨代谢产生影响。此外,有研究表明,糖皮质激素会减少肠道钙离子的吸收,使肾钙丢失增加。大剂量的糖皮质激素可以通过抑制睾酮和/或雌激素水平,引起男性和绝经前女性性功能减退,从而进一步导致骨质流

失^[10]。另有研究发现,使用吸入性糖皮质激素的 COPD 患者,骨密度低于对照组,并且该组患者的 BMI 明显低于非 OP 的患者^[11]。有学者认为,糖皮质激素用于治疗 COPD 恶化患者会增加其患 OP 的风险^[12]。

1.2 全身炎症反应

有学者提出 COPD 不仅是一种肺部疾病,而且越来越被认为是一种全身性炎症性疾病^[13]。胡磊等^[14]研究表明,COPD 患者的骨密度值和肺气肿的程度具有负相关性,并与 COPD 所造成的系统性炎症有关。炎性细胞因子可参与调节骨吸收,在 COPD 的发病机制中发挥重要的作用^[15]。此外,COPD 患者存在的全身慢性炎症可能对骨稳态有直接的局部影响。白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性细胞因子在 COPD 患者血液中的水平升高,刺激破骨细胞的发育从而使骨吸收上调^[9]。有研究表明,IL-17 在 COPD 的发病机制中起重要作用,也与炎症性疾病中的骨破坏有关,其中 IL-17A 可能通过增强核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)在骨组织中的局部表达来参与破骨细胞的形成,也可通过调节一些促破骨细胞因子间接促进骨损失^[16]。有学者认为 IL-17A 和 IL-10 的表达失衡可能是 COPD 合并 OP 发生及发展的机制之一^[17]。全身炎症反应促使 COPD 患者骨稳态受影响,成为 COPD 合并 OP 的又一危险因素。

1.3 维生素 D 缺乏

维生素 D 是骨代谢的一种调节因子,其缺乏会影响肠道的钙吸收,骨骼的钙化受损,继发甲状旁腺功能亢进症,使骨转换率升高,以致骨丢失和骨折风险增加,进一步导致 OP 的发生^[6]。叶品钊等^[18]研究发现,老年 COPD 患者的肺功能与血清维生素 D 水平呈正相关。然而,维生素 D 缺乏则可能会增加炎性细胞因子的产生,参与 COPD 的发病^[19]。研究表明,维生素 D 缺乏与呼吸道症状增加,功能状态下下降,运动耐力下降及严重恶化的频率增加有关^[20]。维生素 D 缺乏在 COPD 患者中常见,其发生率会随 COPD 的严重程度增加而增加,并且与 OP 的发病紧密相关^[21]。另有研究表明,在 3 年随访期间,COPD 患者的基线维生素 D 缺乏是 OP 发展的危险因素^[22]。李考等^[23]临床研究发现,维生素 D 受体中的 rs2853561 与 COPD 并发 OP 具有相关性,但维生素 D 受体基因单核苷酸多态性在 COPD 并发 OP 的具体发病机制中所扮演的角色有待进一步研究。因此,维生素 D 缺乏作为 COPD 和 OP 发病的共同危险因素,也是 COPD 合并 OP 的一大危险因素。

1.4 吸烟

吸烟是 COPD 的重要危险因素,会严重影响血清炎症因子的合成释放,使机体的氧化应激增强,氧化

失衡于抗氧化,打破免疫平衡,促进 COPD 的发展^[24]。有研究表明,吸烟与 OP 和骨折的风险增加有关^[25]。陈文文等^[26]发现吸烟人群发生 OP 的概率升高,吸烟是 OP 的危险因素。此外,吸烟可能会提高老年男性骨转换标志物水平,加快骨流失,增加 OP 患者骨折的风险^[27]。吸烟还可以降低骨密度,并使男性和女性的脊椎骨折风险增加 32% 和 13%,较高的吸烟率可能降低早期 COPD 患者的骨密度^[28]。

1.5 BMI 降低

BMI 降低是造成 COPD 老年患者出现 OP 和骨量减少的危险因素之一^[29]。有研究发现,COPD 患者的 BMI 与其骨骼肌的功能及机体的骨密度紧密相关,可作为评价的指标^[30]。此外,低 BMI 可降低 COPD 患者的肺通气功能,影响患者的肺功能^[31]。有研究结果表明,BMI 与 GOLD 分级呈负相关,BMI 越低,GOLD 分级就越高^[32]。BMI 降低是相对公认的 COPD 合并 OP 的危险因素,具体作用机制尚需进一步探究。

1.6 肺功能障碍

肺功能障碍与 OP 互为因果,二者可同时存在。随着病程的推进,在 COPD 患者的肺功能受损加重、活动量减少、日晒减少等因素综合作用下,患者肌肉萎缩甚至骨量减少。研究表明,肺功能下降对 COPD 老年患者的骨量及骨密度有负面影响^[29]。研究结果显示,COPD 患者出现 OP 和骨量减少都与 COPD 的严重程度有关,且 OP 的严重程度随 COPD 严重程度的增加而增加^[33-34]。COPD 患者病情逐步加重,肺功能障碍,肺泡通气不足,二氧化碳分压增高,二氧化碳潴留引发高碳酸血症。二氧化碳水平升高是破骨细胞活性有力的刺激因素,并且与低骨密度相关,高碳酸血症对骨代谢有明显影响^[6]。宋安洋^[35]认为高碳酸血症可经过一系列病理生理机制出现高转换的 OP。

1.7 活动量减少

在一般人群中,体力活动减少是 OP 的已知危险因素。COPD 患者的病情加重,会引发低氧血症。患者增加体力活动时,缺氧会使其体力活动受限,从而导致体力活动的进一步减少^[36]。患者的体力活动减少,长期卧床,阳光照射也会减少,进一步增加骨质流失。因此,其也是 COPD 合并 OP 的危险因素。

1.8 高龄

COPD 和 OP 是相互联系的,这两种疾病有着许多共同的危险因素,高龄就是其中之一。研究表明,老年人群在 COPD 患者中 OP 的患病率相对较高^[37-38]。随着年龄的增加,COPD 合并 OP 患者的病情逐步加重,骨代谢问题逐渐进展,骨流失和钙吸收问题日趋严重^[39]。因此,高龄是 COPD 合并 OP 的危险因素之一。

除以上已知的危险因素,有学者提出维生素 K 缺乏也可能是 COPD 合并 OP 的潜在联系^[40]。研究发现维生素 K 可影响骨代谢,其在维持骨强度方面发挥着重要作用,它可通过促进成骨细胞向骨细胞的转变和限制破骨细胞的发生来调节骨重塑^[41]。维生素 K 对 COPD 患者,尤其是肺气肿具有积极作用,可减缓肺气肿进程^[42]。因此,维生素 K 在 COPD 合并 OP 患者发病过程中所起的作用需要更多深入的研究。

2 发病机制

2.1 骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/RANKL 系统

骨骼是一种动态组织,骨的形成和吸收是一个动态平衡过程。OPG、RANK 及 RANKL 参与或调节这一平衡^[43]。OPG/RANK/RANKL 系统在 OP 的发病机制中起关键作用,并且 RANKL 和 OPG 之间的精细平衡受损是 OP 发生的原因。COPD 患者血清中的炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1、RANKL 水平升高,使 OPG/RANK/RANKL 轴的平衡向 RANKL 倾斜,从而导致 COPD 患者发生 OP^[7]。有研究表明,OPG/RANK/RANKL 系统、TNF- α 及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 在 COPD 稳定期的男性患者的骨密度下降和肺损伤过程中,可能发挥正向的协同作用^[44]。另有研究显示,吸烟会激活破骨细胞中 RANKL/RANK/OPG 通路,导致骨密度降低,最终发生 OP^[16]。此外,有学者表示该系统的紊乱可能参与了 COPD 的骨丢失,研究发现 RANKL、CD4⁺ T 细胞及 Th17 细胞的表达可能参与了 OP 的发病机制,是肺部疾病与其主要共病 OP 的共同机制纽带^[45]。所以,OPG/RANK/RANKL 系统可能是 COPD 合并 OP 的发病机制。

2.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是调控 OP 发生、发展的一个重要信号系统,它通过影响间充质干细胞和成骨细胞祖细胞的增殖、分化及破骨细胞的骨吸收来维持骨稳态^[46]。Wnt 家族蛋白成员 Wnt1 的突变与成骨缺陷及早发性 OP 的病理进程密切相关^[47]。同时,成骨细胞和骨细胞中 Wnt 信号通路的下游靶基因会受到炎性细胞因子的影响而下调表达,导致成骨细胞和骨细胞的活性被抑制,使得骨质流失加剧,诱发 OP^[48]。然而,Wnt 信号通路的激活则能促进骨形成并缓解 OP 的发生。此外,Wnt 信号通路还可促进气道上皮细胞分化及肺泡的再生,调节肺的正常发育和分化,而该通路的失衡,则会促进 COPD 等疾病的发生^[49]。该通路与 COPD 的慢性气道炎症、气道重塑及肺气肿的发生与发展密切相关^[50],从而在 COPD 的发生和发展中发挥关键作用^[51]。KNEIDINGER 等^[52]发现肺移植后 COPD 患者肺组织中的 Wnt 信号活性降

低,而 Wnt 信号通路的活性受损可能解释了肺气肿和 OP 的发生。COPD 作为一种慢性炎症性疾病,在促炎细胞因子的影响下会抑制骨形成,增加破骨细胞的生成,并通过诱导特定的蛋白与细胞因子来抑制 Wnt 信号通路,阻碍骨形成,导致 OP 的发生^[53]。因此,Wnt 信号通路可能在 COPD 合并 OP 的作用机制中发挥重要作用,但目前对这方面的研究有待深入探讨。

2.3 MMP

MMP 由破骨细胞和破骨细胞前体细胞及单核/巨噬细胞产生,其刺激破骨细胞性骨吸收,促进 OP。MMP 水平的升高可能解释 COPD 患者 OP 的发生^[7],而 MMP-9 可能是 COPD 中骨量减少或 OP 发生的标志^[54]。炎性细胞因子会增加 COPD 患者 MMP-9 的释放,作用于肺泡细胞外基质及骨基质,使 OPG/RANK/RANKL 系统失衡,破骨细胞活化,MMP-9 出现高表达,使得骨基质吸收增加,最终发生 OP。MMP-9 还可促进炎性细胞因子在气道内趋化及积聚,进一步加重炎症反应,使气道损伤加重,造成不可逆的气流受限^[55]。因此,MMP 可能作用于 COPD 合并 OP 的发病机制。

3 治疗

COPD 合并 OP 患者的治疗可以通过非药物和药物干预来实现^[56]。

3.1 非药物

戒烟、适量增加体力活动等措施在一定程度上有利于改善 COPD 合并 OP 患者的病情及预后。吸烟是 COPD 合并 OP 的危险因素,可降低 COPD 患者的骨密度,加剧其骨折风险。因此,戒烟在 COPD 合并 OP 患者的治疗过程中具有重要作用,对预防疾病的进展有一定的作用。就体力活动增加而言,有指南提出稳定期 COPD 患者应定期进行适当的运动训练^[57]。运动训练等体力活动的增加与肺功能、运动能力及全身炎症的有益变化有关^[58]。此外,COPD 患者增加体力活动,还能改善患者的预后^[59]。早期就有研究表明,体力活动水平的提高对 OP 患者有益,可以减少骨丢失。OP 患者在增加户外体力活动时,可以促进骨代谢,从而改善骨密度^[60]。

3.2 药物

应当在 COPD 药物治疗的基础上,同时对 OP 进行治疗,但在使用糖皮质激素时应对疗程和剂量有所控制^[60]。临床上对 COPD 合并 OP 治疗药物的研究相对较少,但用于治疗 OP 的药物指南也可应用于 COPD 合并 OP 患者^[61]。OP 的治疗药物主要包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂等^[62]。

3.2.1 骨吸收抑制剂

双膦酸盐类、降钙素属于骨吸收抑制剂。有学者提出,双膦酸盐是目前呼吸系统疾病合并 OP 患者的

首选药物^[63]。相关研究表明,在治疗 COPD 合并 OP 时,将阿仑膦酸钠与钙尔奇 D 联用可改善患者的骨代谢,且有益于患者肺通气功能的提高^[64]。唑来膦酸治疗 COPD 合并 OP,可以改善骨生化指标,增加骨密度,并能改善患者的肺功能及生活质量^[65-66],其作用机制可能与抑制 RANKL 介导的 NF- κ B 信号通路有关^[67]。杜娟等^[68]研究表明,具有抑制甲状旁腺作用的鲑鱼降钙素与吸入糖皮质激素联合治疗 COPD 合并 OP 患者,能明显改善其肺功能,调节血钙水平,提高骨密度,并可减轻骨痛。

3.2.2 骨形成促进剂

特立帕肽属于骨形成促进剂,该药在治疗原发性 OP 及继发性 OP 方面均有良好疗效,在治疗糖皮质激素继发性 OP 患者时,可以明显增加患者的骨密度^[69]。COPD 合并 OP 患者的危险因素之一就是过量使用糖皮质激素,因此,特立帕肽也可用于 COPD 合并 OP 患者的治疗。

3.2.3 其他药物

阿法骨化三醇治疗 COPD 合并 OP,可改善其骨代谢^[70],还能改善 COPD 患者的肺功能、临床症状及生活质量^[71]。钙补充剂与仙灵骨葆胶囊联合应用使 COPD 缓解期患者的骨代谢得到明显改善,且对由 COPD 继发的 OP 有较好的治疗作用^[72]。维生素 D、钙剂等治疗 OP 药物联合 COPD 治疗的部分常规药物,也可使 COPD 合并 OP 患者受益。维生素 D 是一种必需的补充剂,既可以促进骨形成过程中的钙吸收,也可以改善呼吸系统病变^[63]。COPD 稳定期患者补充充足的维生素 D 可以保持血钙、血磷平衡,使肺功能得到改善,炎症得以减轻,并能提高患者的生存质量,改善其预后^[73]。黄荣等^[74]研究表明,外周血维生素 D 水平与 COPD 急性加重期患者的肺功能严重程度具有相关性,维生素 D 水平越低,患者的肺功能则越差,通过补充维生素 D 可以帮助改善肺功能。维生素 D 可以调节 COPD 患者免疫细胞的活性,增强患者气道的肌肉力量^[75]。

此外,阿法骨化醇、碳酸钙 D₃ 在治疗 COPD 合并 OP 的基础上再联合唑来膦酸可帮助改善肺功能,这可能与降低血清炎症细胞因子水平有关^[76]。

4 小结与展望

COPD 与 OP 都是中老年患者的好发疾病,二者相互关联,可在多种危险因素的影响下通过 OPG/RANK/RANKL 系统、Wnt 信号通路、MMP 等可能机制合并发生,严重影响患者的健康。因此,在临床治疗 COPD 患者的过程中,应注意对其骨密度的筛查,以判断其是否合并 OP。在临床研究方面,目前国内对 COPD 合并 OP 的研究多集中于危险因素分析,在发病机制和治疗方面的研究相对较少。然而,了解其发病机制,掌握其治疗手段尤为重要。因此,

未来对 COPD 合并 OP 的发病机制和治疗的进一步探究对防治该病具有深远意义。

参考文献

- [1] 成玮,陈平.慢性阻塞性肺疾病与合并症[J].中国医师杂志,2019,21(10):1441-1443.
- [2] 张宁,夏晓黎,王亚锋,等.慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症危险因素的 meta 分析[J].医学信息,2022,35(24):108-114.
- [3] EL-GAZZAR A G, ABDALLA M E, ALMAHDY M A. Study of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2013,62(1):91-95.
- [4] IONESCU A A, SCHOON E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J Suppl, 2003,46:64-75.
- [5] OKAZAKI R, WATANABE R, INOUE D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Bone Metab, 2016, 23(3):111-120.
- [6] INOUE D, WATANABE R, OKAZAKI R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016,11:637-648.
- [7] SARKAR M, BHARDWAJ R, MADABHAVI I, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015,9(1):5-21.
- [8] DE GREGÓRIO L H, LACATIVA P G, MELAZZI A C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006, 50(4): 793-801.
- [9] CARAMORI G, RUGGERI P, ARPINELLI F, et al. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: a narrative review of the literature [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14: 1085-1097.
- [10] SEIBEL M J, COOPER M S, ZHOU H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013,1(1):59-70.
- [11] OZCAKIR S, SIGIRLI D, URSAVAS A, et al. COPD and osteoporosis: associated factors in patients treated with inhaled corticosteroids [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020,

- 15:2441-2448.
- [12] RECIO IGLESIAS J, DÍEZ-MANGLANO J, LÓPEZ GARCÍA F, et al. Management of the COPD patient with comorbidities: an experts recommendation document[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:1015-1037.
- [13] LIAO K M, CHIU K L, CHEN C Y. Prescription patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 761-769.
- [14] 胡磊, 张大卫, 江浩洋, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者系统性炎症水平与肺气肿程度和骨密度改变相关性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3):213-217.
- [15] 王海婧, 赵志伟. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的炎症机制研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2023, 40(6):509-512.
- [16] XIONG J, TIAN J, ZHOU L, et al. Interleukin-17A deficiency attenuated emphysema and bone loss in mice exposed to cigarette smoke[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 301-310.
- [17] 云宝, 郑林鑫, 麦玉梅, 等. 慢性阻塞性肺疾病并骨质疏松患者 Th17 及 Treg 相关细胞因子水平的变化[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(12):1886-1890.
- [18] 叶品钊, 卢带娣, 陈文振, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者骨质疏松及血清维生素 D 水平与肺功能相关性[J]. *吉林医学*, 2022, 43(1):65-67.
- [19] KOKTURK N, BAHHA A, OH Y M, et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2):382-397.
- [20] GHOSH A J, MOLL M, HAYDEN L P, et al. Vitamin D deficiency is associated with respiratory symptoms and airway wall thickening in smokers with and without COPD: a prospective cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 123.
- [21] JANSSENS W, MATHIEU C, BOONEN S, et al. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle[J]. *Vitam Horm*, 2011, 86:379-399.
- [22] GRAAT-VERBOOM L, SMEENK F W, VAN DEN BORNE B E, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study[J]. *Respir Med*, 2012, 106(6):861-870.
- [23] 李考, 冯凯, 王萍, 等. VDR 基因单核苷酸多态性与慢性阻塞性肺疾病并发骨质疏松的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(6):484-492.
- [24] 张军营. 吸烟对慢阻肺患者血清 S100A8/A9、8-异前列腺素 F_{2α}、组织蛋白酶 S 及其他炎症因子表达水平的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(11):1426-1429.
- [25] LI H, WALLIN M, BARREGARD L, et al. Smoking-induced risk of osteoporosis is partly mediated by cadmium from tobacco smoke: the MrOS Sweden study[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(8):1424-1429.
- [26] 陈文文, 钱晓忠, 陈雁, 等. 上海市宝山区淞南地区 60 岁以上老年人骨质疏松危险因素研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(11):1493-1497.
- [27] 陈一萍, 李芳渊, 楼晓君, 等. 老年男性吸烟与骨转换标志物、骨密度和骨质疏松性骨折风险的关系[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(1): 15-17.
- [28] SERTPOYRAZ F M, DENIZ S. Bone mineral density and vitamin D levels in patients with group a COPD[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 873-878.
- [29] 李冬祎, 王炜, 赵真, 等. 老年男性慢阻肺患者骨质疏松相关危险因素分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(4):645-649.
- [30] 汤志利, 余建玮. 慢阻肺患者体质量指数与骨密度和骨骼肌功能的关系[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(11):125-126.
- [31] 钱形邦, 梁洪雁, 李秋生, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及呼吸困难程度与体质量指数的相关性研究[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(16):166-168.
- [32] 张婷玉. 不同身体质量指数与 AECOPD 患者肺功能、炎症因子的相关性研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2020.
- [33] ANWAR S, KARAMAT A, BATOOL H, et al. Osteoporosis in COPD: a reality[J]. *Prof Med J*, 2022, 29(3):335-338.
- [34] UR RASHID M H, CHOWDHURY R K, AMIN M B, et al. Osteoporosis among the chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Anwer Khan Mod Med Coll J*, 2020, 11(1):16-21.
- [35] 宋安洋. 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8):1018-1022.
- [36] 韩燕霞, 许诺, 钮美娥, 等. 慢性阻塞性肺疾病病

- 人体力活动与运动自我效能的相关性研究[J]. 全科护理, 2021, 19(24): 3319-3322.
- [37] ABBASI M, ZOHAL M, ATAPOUR B, et al. Prevalence of osteoporosis and its risk factors in men with COPD in Qazvin[J]. *Int J Chronic Dis*, 2016, 2016: 4038530.
- [38] GAUDE G S, HATTIHOI J. Prevalence and correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients in India[J]. *Lung India*, 2014, 31(3): 221-227.
- [39] 陆志杰. 老年 COPD 并发骨质疏松及骨量减少的相关风险因素分析[J]. 系统医学, 2021, 6(21): 21-24.
- [40] PISCAER I, JANSSEN R, FRANSSEN F M E, et al. The pleiotropic role of vitamin K in multimorbidity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1261.
- [41] FUSARO M, CIANCIOLO G, BRANDI M L, et al. Vitamin K and osteoporosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3625.
- [42] SHEN T, BIMALI M, FARAMAWI M, et al. Consumption of vitamin K and vitamin A are associated with reduced risk of developing emphysema: NHANES 2007-2016[J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 47.
- [43] 梁晨亮, 赵振群, 刘万林. OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨巨细胞瘤发病机制中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3723-3729.
- [44] 韩书阁, 程瑞清, 王洪洁, 等. 稳定期 COPD 合并骨质疏松的男性患者血清 MMP-9、TNF- α 与 OPG/RANK/RANKL 系统相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(19): 1470-1475.
- [45] CHEN Y, BAI P, LIU L, et al. Increased RANKL expression in peripheral T cells is associated with decreased bone mineral density in patients with COPD[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 585-593.
- [46] 金泽旭, 唐芳, 马武开, 等. Wnt 信号通路抑制因子骨硬化蛋白在骨质疏松症中的作用探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(4): 45-48.
- [47] SIMS N A. Overcoming natural Wnt inhibition to optimize therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 67-68.
- [48] ULUÇKAN Ö, JIMENEZ M, KARBACH S, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330ra37.
- [49] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [50] 张香红, 王荟荟, 黄小燕, 等. Wnt 信号通路在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(4): 628-631, 645.
- [51] 张志华, 赵卉, 王润钰, 等. Wnt 信号通路在 COPD 中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(11): 1766-1768.
- [52] KNEIDINGER N, YILDIRIM A Ö, CALLEGARI J, et al. Activation of the WNT/ β -catenin pathway attenuates experimental emphysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 723-733.
- [53] JEEYAVUDEEN M S, HANSDEK S G, THOMAS N, et al. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease: a case control study from India[J]. *Aging Med*, 2023, 6(1): 63-70.
- [54] KHALIL A T, SALEM H M, ELSAYED D. Matrix metalloproteinase as a marker of low bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Egypt J Chest Dis Tu*, 2019, 68(2): 119.
- [55] XU Y. Correlation of the MMP-9 and inhibitor-1, TNF- α and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease [C]. // AIP Conference Proceedings. New York: AIP Publishing LLC, 2019: 020008.
- [56] MOLLICA M, ARONNE L, PAOLI G, et al. Elderly with COPD: comorbidities and systemic consequences [J]. *J Gerontol Geriatr*, 2020, 69: 32-44.
- [57] 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.
- [58] KANTOROWSKI A, WAN E S, HOMSY D, et al. Determinants and outcomes of change in physical activity in COPD[J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4(3): e00054.
- [59] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 32-50.
- [60] 付明, 王玉波. COPD 合并骨质疏松症的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(7): 999-1001.
- [61] 杨金金, 程彩芹, 赵国阳. 慢性阻塞性肺疾病与

- 骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9): 1378-1381.
- [62] 李梅, 章振林, 夏维波. 骨质疏松症药物治疗的必由之路: 长程序贯治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(5): 441-446.
- [63] MA Y, QIU S, ZHOU R. Osteoporosis in patients with respiratory diseases[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 939253.
- [64] 刘凌琳, 章陈晨, 熊玮. 阿仑膦酸钠联合钙尔奇 D 治疗 COPD 合并骨质疏松的疗效及对肺功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3426-3429.
- [65] 袁红, 李俊, 翁育清, 等. 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.
- [66] 欧阳剑锋, 李柄权, 玄文虎, 等. 唑来膦酸治疗老年骨质疏松症合并 COPD 患者的临床疗效[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(8): 1142-1145.
- [67] 徐丽敏, 方昌全, 麦辉, 等. 唑来膦酸治疗慢阻肺患者骨质疏松症的疗效及对 OPG、RANKL 表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(7): 1077-1079, 1085.
- [68] 杜娟, 管慧, 刘英, 等. 鲑鱼降钙素联合糖皮质激素吸入治疗 COPD 合并骨质疏松的疗效及对血清 PINP、 β -CTX、MMP-9 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2767-2770.
- [69] 谷营营, 董伟. 特立帕肽治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(9): 1331-1334.
- [70] 姚建平, 钟晓敬, 金月萍, 等. 阿法骨化醇对慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(17): 34-37.
- [71] 张青, 崔栋慧, 鲁晓怡, 等. 阿法骨化醇对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、CAT 评分、6 min 步行距离的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(3): 380-384.
- [72] 杨明常, 田琦, 何飞武. 仙灵骨葆胶囊联合钙剂治疗 COPD 缓解期患者继发骨质疏松症的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(19): 2852-2855.
- [73] 王丽娟, 陈旭, 吴旭佳, 等. 补充维生素 D 对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效[J]. 浙江医学, 2021, 43(13): 1428-1431, 1434.
- [74] 黄荣, 张盼旺, 阿地力·托乎提, 等. 外周血维生素 D 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(6): 6-9.
- [75] 索涛, 胡克. 维生素 D 对常见呼吸系统疾病的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2516-2519.
- [76] 林鸿明. 唑来膦酸、阿法骨化醇、碳酸钙 D3 联合治疗对慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松患者肺功能和炎症细胞因子的影响[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(10): 1538-1541.

(收稿日期: 2023-10-18 修回日期: 2023-12-31)

(编辑: 唐 璞)

(上接第 926 页)

- [36] BEDNARSCH J, CZIGANY Z, HEISE D, et al. Leakage and stenosis of the hepaticojejunostomy following surgery for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1392.
- [37] JAVED A A, MIRZA M B, SHAM J G, et al. Postoperative biliary anastomotic strictures after pancreaticoduodenectomy [J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(11): 1716-1721.
- [38] LI Q, TAO L, WU X, et al. Bile duct stone formation around a Prolene suture after cholangioenterostomy[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1): 263-266.
- [39] YANG X J, DONG X H, CHEN S Y, et al. Application of multiple Roux-en-Y hepaticojejunostomy reconstruction by formation of bile hilar duct lake in the operation of hilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1): 68-75.
- [40] NASEER F, LIN C H, LIN T S, et al. Long-term results in comparative analysis of merits in using polypropylene and polydioxanone for microsurgical biliary reconstruction in living donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(1): 233-238.
- [41] BRUNNER M, STOCKHEIM J, KRAUTZ C, et al. Continuous or interrupted suture technique for hepaticojejunostomy? A national survey[J]. *BMC Surg*, 2018(1), 18: 84.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2023-12-26)

(编辑: 袁皓伟)