



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的研究进展

张文强, 罗俊超, 梁丹, 陈星辰, 叶会兰, 覃君云, 罗静, 王兴民

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是临床上常见的一种可防治疾病, 发病率、致残率、致死率均较高, 而骨质疏松症是 COPD 常见的一种肺外并发症, 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减少、未进行有效干预, 这也是慢阻肺患者骨质疏松症发生率升高的原因。本文就 COPD 与骨质疏松症的关系、COPD 合并骨质疏松症影响因素及其治疗、预防措施进行综述, 以为临床治疗提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松; 预防措施; 影响因素; 综述

【中图分类号】 R 563.9 R 681 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.056

张文强, 罗俊超, 梁丹, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (5): 14-17. [www.syxnf.net]

ZHANG W Q, LUO J C, LIANG D, et al. Research progress of chronic obstructive pulmonary disease with osteoporosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 14-17.

Research Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Osteoporosis ZHANG Wenqiang, LUO Junchao, LIANG Dan, CHEN Xingchen, YE Huilan, QIN Junyun, LUO Jing, WANG Xingmin
Medical Ward of Liuzhou Maternal and Child Health Hospital, Liuzhou 545100, China
Corresponding author: WANG Xingmin, E-mail: zqz46586@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common preventable disease in clinic, the incidence, disability, and lethality of COPD are all high, osteoporosis is a common complication of COPD. At present, most clinical medical staff and patients still do not pay enough attention to osteoporosis, some patients even suffered fractures, but they still didn't realize that their bone mass was reduced or didn't take effective intervention, and this is also the reason for the increased incidence of osteoporosis in patients with COPD. This paper discusses the relationship between COPD and osteoporosis, influencing factors, treatment and preventive measures of COPD with osteoporosis, in order to provide reference for clinical treatment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Osteoporosis; Preventive measures; Influencing factors; Review

慢性阻塞性肺疾病简称慢阻肺, 是临床上发病率较高的一种可防治的疾病, 是以持续呼吸系统症状、气流受限为主要特征的慢性肺部疾病^[1-2]。> 40 岁的人群慢阻肺患病率约为 13.7%^[3], 主要临床表现为长期咳嗽、咳痰、胸闷、喘息等, 若不及时进行治疗可能会引发呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病、自发性气胸等严重并发症, 进一步加重患者病情, 促使患者生活质量下降、死亡率升高。临床多认为慢阻肺是多种环境因素及机体自身因素长时间相互作用的结果, 尤其受吸烟、环境因素等影响较大^[4]。近年随着人们生活环境的改变, 慢阻肺发病率明显增加。有调查显示, 慢阻肺位居全球死亡原因第四位^[5], 严重威胁人类的生命健康, 多数患者因病情迁延不愈而导致治疗依从性下降, 部分患者因医疗环境、设备、人员等多方面的限制和影响而未得到规范化治疗, 进而引发多种并发症甚至死亡。因此, 有效预防慢阻肺病情发展及并

发症发生已成为临床研究的重点。

骨质疏松症是慢阻肺患者常见的一种肺外并发症。有数据显示, 慢阻肺患者骨质疏松症发生风险是正常健康人群的 3~4 倍^[6]。张淑鹏等^[7]研究指出, 慢阻肺患者合并骨质疏松症发生率约为 35.1%。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, 这也是慢阻肺患者骨质疏松症发生率升高的原因^[8]。本文就慢阻肺合并骨质疏松症的影响因素进行综述, 并简要提出防治措施, 以为该类患者的临床诊疗提供参考。

1 COPD 与骨质疏松症的关系

骨质疏松症是慢阻肺患者常见的一种肺外并发症。有研究表明, 骨质疏松症与慢阻肺通常是共存的, 临床极易漏诊或误诊^[9]。慢阻肺患者发生骨质疏松症的原因可能与其长期处于缺氧状态, 导致机体骨质代谢及吸收障碍有关; 另外, 慢阻肺患者体质较差, 活动耐受程度低, 室外活动时间、活

545100 广西壮族自治区柳州市妇幼保健院内科病区

通信作者: 王兴民, E-mail: zqz46586@163.com

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^[10]。另有研究表明,全身广泛应用激素冲击治疗同样会增加慢阻肺患者骨质疏松症发生风险^[11]。

2 COPD 合并骨质疏松症的影响因素

2.1 全身性炎症反应 临床研究表明,慢阻肺的发生发展与炎症递质有较大关联,而骨质疏松症的发生发展与骨微环境中免疫及炎症递质密切相关^[12]。因此,临床上认为慢阻肺与骨质疏松症间的一个重要关系纽带可能是全身性炎症反应,即肺部严重炎症可诱发骨质疏松症,而骨质疏松症也可引发系统性炎症的肺部表现。《GOLD 2017 新版指南》指出,全身性炎症反应在慢阻肺合并骨质疏松症发生发展中发挥着重要作用^[13]。临床研究表明,白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子均与骨质疏松症有关,这些炎症因子通常可在作用因素的作用下对骨质造成破坏,如诱导骨细胞过度表达、激活骨吸收吸收路径等^[14]。其中,IL-6可作用于破骨细胞前体,加速破骨细胞增殖、分化,从而诱发骨质疏松症^[15]。IL-8是一种中性粒细胞趋化因子,老年骨质疏松症患者血清IL-8水平明显高于正常健康人群^[16]。BARBARO等^[17]研究表明,相对于正常健康人群,慢阻肺稳定期患者血浆、诱导痰中TNF- α 水平均升高。TNF- α 在刺激破骨细胞重吸收方面作用明显,患者体循环中TNF- α 水平升高可能与骨质疏松症的发生有较大关联,而较高水平的TNF- α 可损伤肾血管-基底膜屏障,极易影响肾小管对钙的吸收及钙磷代谢,导致骨密度下降,引发骨质疏松症^[18]。总而言之,慢阻肺属于全身炎症病变,而在炎症递质的诱导下可间接造成骨密度下降,增加骨质疏松症发生风险。

2.2 糖皮质激素的使用 目前,糖皮质激素是临床治疗慢阻肺的常用且有效的药物,但长期应用糖皮质激素可能会增加骨质疏松症甚至骨折风险^[19]。DE VRIES等^[20]研究表明,慢阻肺患者激素应用量与其骨折风险有较大关联。正常情况下,骨组织长期处于改建状态,该状态对于成骨细胞的成骨功能及破骨细胞的骨吸收功能的平衡有较高依赖性,而糖皮质激素可延长成熟破骨细胞的凋亡时间,从而延长骨破坏时间;同时长期使用糖皮质激素还可抑制成骨细胞的增殖与分化,进而延长成骨细胞的成熟时间,导致骨吸收功能失衡,不利于正常骨组织的发展;此外,糖皮质激素受骨微环境的影响,可促使成骨细胞凋亡、骨质流失,进而引发骨质疏松症。另有研究表明,糖皮质激素可在一定程度上影响多种细胞因子如甲状旁腺激素、降钙素等,通过增加破骨细胞数目及活性,加速骨吸收,影响骨密度^[21]。

2.3 吸烟 吸烟是慢阻肺的常见危险因素,临床已证实吸烟对骨矿物质含量具有不利影响。有研究对数百名青年男性进行为期5年的纵向研究,结果显示,吸烟者股骨密度及髌骨密度较不吸烟者均明显下降^[21-22]。HOLMBERG等^[23]研究表明,长期暴露于吸烟环境下的研究对象的骨密度低于未暴露在吸烟环境下者,提示主动吸烟、被动吸烟均可能对骨密度造成不利影响,分析原因可能如下:(1)氧化与抗氧化失衡是慢阻肺的重要诱发因素^[24],而吸烟可促使患者体内内源性氧化

剂生成量增加,增强体内氧化过程,从而影响氧化及抗氧化间的平衡;且骨质疏松症患者抗氧化能力下降,促进慢阻肺病情发展,形成恶性循环。(2)吸烟可在一定程度上降低女性体内雌激素水平、骨密度,从而加重骨质疏松症症状,且随着吸烟时间的延长,上述指标下降程度随之增加^[25]。(3)在破骨细胞分化、骨吸收过程中,原癌基因c-fos承担着不可或缺的作用,而烟草中的尼古丁则可上调该基因表达、增加骨吸收活性,进而增加骨质疏松症发生风险^[26]。(4)烟草中所含有的烟碱、尼古丁、氰化物等成分可抑制人体消化道对钙的吸收,并可干扰成骨细胞活性,进而促进骨质疏松症发生。

2.4 维生素D缺乏 维生素D在维持骨骼健康中承担着非常重要的作用,其可维持机体钙磷动态平衡、神经肌肉功能,还可促进骨矿化。慢阻肺患者因户外活动量少,紫外线吸收少,使得机体合成的维生素D明显下降,同时钙吸收量也相应减少,进而导致机体骨密度改变^[27]。研究指出,采用激素治疗的慢阻肺患者血清1,25-二羟维生素D₃[1,25(OH)₂D₃]水平明显低于对照组,且1,25(OH)₂D₃在诱导骨细胞分化、抑制破骨细胞生成方面具有重要作用^[28-29]。ROMME等^[30]研究指出,慢阻肺患者维生素D缺乏发生率高达58%,而补充足够的钙和维生素D可明显减少骨质疏松性骨折发生率。因此,临床上需加强检测慢阻肺患者维生素D水平,及时补充维生素D。

2.5 低氧血症 慢阻肺患者随着病情发展常可见气道阻塞、肺血管床严重破坏,进而导致患者肺通气及换气功能下降,进而引发高碳酸血症、低氧血症等严重并发症,而氧分压下降严重影响骨代谢,引发胸闷、呼吸困难等症状,严重影响患者的活动量,引发骨质疏松症^[31]。因此,临床上认为低氧血症可能是慢阻肺合并骨质疏松症的重要危险因素^[32]。KNOWLES等^[33]研究表明,低氧血症可促进破骨细胞分化、刺激破骨细胞生成,加快骨质流失速度,导致骨密度下降,进而引发骨质疏松症。因此,密切监测患者血气分析、积极预防并改善患者低氧血症十分必要。

3 慢阻肺合并骨质疏松症患者的药物治疗及预防

3.1 药物治疗 在明确慢阻肺患者并发骨质疏松症后,需及时予以针对性治疗,尽可能改善患者病情。目前临床上治疗骨质疏松症的常用药物有维生素D、双磷酸盐类药物、钙剂、降钙素及性激素替代疗法等^[33],其中双磷酸盐是临床治疗骨质疏松症的常用药物,其对于骨矿物质有较高的亲和力,可阻断破骨细胞的关键酶,进而达到影响骨吸收的效果;阿仑磷酸钠则属于双磷酸盐类药物,是临床治疗绝经后女性骨质疏松症的常用药物,在预防患者髌部及脊柱骨折方面效果理想。杜春莹等^[34]研究证实,双磷酸盐类药物在改善绝经后女性患者骨质疏松症中可发挥积极作用。另有研究表明,阿仑磷酸钠可预防激素所致的股骨头坏死^[35]。长期应用降钙素治疗可减少骨丢失,降低骨折发生率^[36]。LEHOUCK等^[37]研究指出,采用维生素D、钙剂、双磷酸盐类药物治疗慢阻肺合并骨质疏松症患者效果理想。

3.2 预防措施 慢阻肺合并骨质疏松症患者并无典型的临床

表现,因此易被误诊或漏诊,因此及时明确患者病情,并及时开展有效的预防措施可有效避免骨折发生。对于急性期慢阻肺患者需及时遵医嘱予以患者症状控制治疗、减轻全身炎症反应;在治疗期间加强对糖皮质激素应用量及应用时间的重视,尽可能避免或减少全身用药,以吸入方式给药,减少因大量、长时间应用糖皮质激素而导致骨质疏松症^[38]。同时,医护人员还需向患者讲解吸烟对病情的影响,使其认识到吸烟与骨质疏松症的关系,提高患者对疾病的认识程度,促使其自觉、主动地控制自身的吸烟行为,减少因吸烟对病情造成的影响。另外,医务人员还需根据患者具体情况指导其合理运动,适当增加户外活动时间,确保充足的日光照射,以促进维生素D吸收;此外,护理人员还需指导患者合理膳食,确保营养均衡,以提高机体抵抗力,并在饮食中适当增加富含钙、维生素D的食物,保证机体钙与维生素D含量在正常水平,尽可能预防或减少骨质疏松症发生。

4 小结

骨质疏松症是慢阻肺患者常见的一种肺外并发症,而及时了解慢阻肺患者继发骨质疏松症的影响因素对治疗及预防骨质疏松症、改善患者的生活质量有重要意义。目前临床上关于慢阻肺合并骨质疏松症的研究仍在推进,关于慢阻肺合并骨质疏松症的相关性、影响因素及治疗方式还在不断深入研究。因此,临床工作中医护人员必须加强对慢阻肺患者骨密度的监测,并指导患者养成正确、良好的生活习惯,尽可能降低骨质疏松症发生。

作者贡献:张文强、罗俊超、王兴民进行文章的构思与设计;张文强进行文章的可行性分析,撰写论文,并对文章整体负责、监督管理;梁丹、陈星辰、叶会兰、覃君云进行文献/资料收集;梁丹、陈星辰、叶会兰、罗静进行文献/资料整理;张文强、王兴民进行论文的修订;王兴民进行英文的修订,负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陈澄,黄建安,张秀琴.COPD继发骨质疏松症机制的研究进展[J].国际呼吸杂志,2014,34(19):1504-1507.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.19.017.
CHEN C, HUANG J A, ZHANG X Q.Mechanisms of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease [J].International Journal of Respiration, 2014, 34 (19) : 1504-1507.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.19.017.
- [2] 元飞.COPD合并骨密度降低因素的研究进展[J].贵州医药,2016,40(10):1100-1103.DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2016.10.039.
- [3] 邢爱民.慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的相关研究进展[J].山东医药,2014(15):98-100.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2014.15.038.
- [4] 朱琳琳,陈晓宏.慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症相关性研究现状[J].中华老年多器官疾病杂志,2014,13(9):709-712.DOI:10.3724/SP.J.1264.2014.000164.
ZHU L L, CHEN X H. Relationship of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis: current status [J].Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2014, 13 (9) : 709-712. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000164.
- [5] 王新安,刘鲜艳,欧阳修河.慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(6):627-630.DOI:10.7507/1671-6205.201701023.
- [6] 王淑妮,李文君,田佳,等.慢性阻塞性肺疾病合并贫血研究进展[J].临床肺科杂志,2014,19(5):895-898.DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2014.05.043.
- [7] 张淑鹏,吴晓梅,王欣燕,等.老年慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松相关研究进展[J].中国医师进修杂志,2013,36(11):76-78.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2013.11.031.
- [8] 常小红,王莉,谢加利.老年男性COPD合并骨质疏松症的临床研究[J].临床肺科杂志,2014,19(7):1332-1334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2014.07.061.
- [9] GRAAT-VERBOOM L, WOUTERS E F, SMEENK F W, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review [J].Eur Respir J, 2009, 34 (1) : 209-218.DOI: 10.1183/09031936.50130408.
- [10] 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.DOI:10.3760/j.issn.1008-1372.2014.z2.189.
- [11] 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.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.03.022.
YANG S Y, DAI S G, FENG E Z.Research progress of chronic obstructive pulmonary disease complicated cardiovascular disease[J]. Chinese Journal of lung Disease: Electronic Edition, 2014, 7 (3) : 81-83.DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.03.022.
- [12] 康剑云,张学林.慢性阻塞性肺疾病合并糖尿病肺功能的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014(35):3985-3987. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.35.043.
- [13] 陈云坤,冯英凯.GOLD 2017新版指南要点解读[J].现代医药卫生,2017,33(4):481-483,486.DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2017.04.001.
- [14] 徐慧敏,黄传兵,毛古燧,等.炎症因子在类风湿关节炎合并骨质疏松发病机制中的研究进展[J].风湿病与关节炎,2018,7(6):63-67.DOI:10.3969/j.issn.2095-4174.2018.06.016.
- [15] 王焕,崔凯,徐可,等.维持性血液透析患者炎症细胞因子与骨质疏松的关系[J].中国现代医生,2015,53(20):14-16. WANG H, CUI K, XU K, et al.Relations between inflammatory cytokines and osteoporosis in patients under maintenance hemodialysis [J].China Modern Doctor, 2015, 53 (20) : 14-16.
- [16] 王建勋,邝晓聪,吴隐鑫,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者血清IL-8水平变化的临床观察[J].广西医学,2006,28(7):995-997. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.07.012.
YU J X, KUANG X C, WU Y X, et al.Investigation into the serum level of interleukin-8 in the old age patients with COPD [J]. Guangxi Medical Journal, 2006, 28 (7) : 995-997. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2006.07.012.
- [17] BARBARO M P F, CARPAGNANO G E, SPANEVELLO A, et al.Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild

- chronic obstructive pulmonary disease [J]. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 2007, 20 (4): 753-763. DOI: 10.1177/039463200702000411.
- [18] 王宇琛, 王辰, 刘娜, 等. TNF- α 对人脱落乳牙牙髓干细胞促破骨细胞形成能力的影响 [J]. *上海口腔医学*, 2018, 27 (5): 449-454. DOI: 10.19439/j.sjos.2018.05.001.
- WANG Y C, WANG C, LIU N, et al. Effect of TNF- α on the ability of stem cells from human exfoliated deciduous teeth to promote osteoclastogenesis [J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2018, 27 (5): 449-454. DOI: 10.19439/j.sjos.2018.05.001.
- [19] 周巍, 李燕芹. COPD 患者的肺外症状研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15 (3): 379-380. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2010.03.040.
- [20] DE VRIES F, VAN STAA T P, BRACKE M S G M, et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25 (5): 879-884. DOI: 10.1183/09031936.05.00058204.
- [21] 翁林, 吴玉华, 熊建文, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁症相关研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17 (8): 1479-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2012.08.058.
- [22] 刘颖凤. α 7nAChR 在尼古丁相关性牙周炎中的作用及其信号转导机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2011.
- [23] HOLMBERG T, BECH M, CURTIS T, et al. Association between passive smoking in adulthood and phalangeal bone mineral density: results from the KRAM study—the Danish Health Examination Survey 2007—2008 [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22 (12): 2989-2999. DOI: 10.1007/s00198-010-1506-9.
- [24] 陈小菊, 向小均, 张文波, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定和急性加重期血浆和诱导痰中 S100A8/A9 变化及其意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16 (5): 509-512. DOI: 10.7507/1671-6205.201702025.
- [25] 姜艳, 王梅梅. 老年慢阻肺的心理特点及护理 [J]. *医学信息*, 2015 (9): 130-131. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.09.166.
- JIANG Y, WANG M M. Psychological characteristics and nursing of elderly COPD [J]. *Medical Information*, 2015 (9): 130-131. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.09.166.
- [26] 康剑云, 张学林. 慢性阻塞性肺疾病合并糖尿病肺功能的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014 (35): 3985-3987. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.35.043.
- [27] FUQIANG W. Reinterpretation of 2017 global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *West China Medical Journal*, 2018, 92 (14): 937.
- [28] NURWIDYA F, DAMAYANTI T, YUNUS F. The role of innate and adaptive immune cells in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2016, 79 (1): 5-13. DOI: 10.4046/trd.2016.79.1.5.
- [29] RIANCHO J A, MACÍAS J G, ARCO C D, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease [J]. *Thorax*, 1987, 42 (12): 962-966. DOI: 10.1136/thx.42.12.962.
- [30] ROMME E A P M, RUTTEN E P A, SMEENK F W J M, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Med*, 2013, 45 (1): 91-96. DOI: 10.3109/07853890.2012.671536.
- [31] BALDOCK P A, THOMAS G P, HODGE J M, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (10): 1618-1626. DOI: 10.1359/jbmr.060714.
- [32] 白亮亮, 李志强. 肺气肿和肺功能对慢性阻塞性肺疾病患者肺炎病情发展的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (12): 2199-2203. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.12.018.
- BAI L L, LI Z Q. Effect of pulmonary emphysema and pulmonary function on the development of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22 (12): 2199-2203. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.12.018.
- [33] KNOWLES H J, ATHANASOU N A. Hypoxia-inducible factor is expressed in giant cell tumour of bone and mediates paracrine effects of hypoxia on monocyte-osteoclast differentiation via induction of VEGF [J]. *J Pathol*, 2008, 215 (1): 56-66. DOI: 10.1002/path.2319.
- [34] 杜春莹, 胡肇衡, 陈玲, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20 (1): 22-25.
- DU C Y, HU Z H, CHEN L, et al. Effect of alendronate on bone turnover biomarkers in postmenopausal osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20 (1): 22-25.
- [35] 王建忠, 王春生, 王坤正, 等. 阿仑膦酸钠对长期应用糖皮质激素大鼠股骨头骨组织 MMP/TIMP 系统的影响 [J]. *中国骨与关节外科*, 2011, 4 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1439.2011.06.011.
- WANG J Z, WANG C S, WANG K Z, et al. Effects of alendronate on MMPs/TIMPs in bone tissues of femoral head of rats applying glucocorticoid for long time [J]. *Chinese Journal Bone and Joint Surgery*, 2011, 4 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1439.2011.06.011.
- [36] LABONTÉ L E, TAN W C, LI P Z, et al. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. Data from the CanCOLD Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (3): 285-298. DOI: 10.1164/rccm.201509-1795OC.
- [37] LEHOUCK A, BOONEN S, DECRAMER M, et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis [J]. *Chest*, 2011, 139 (3): 648-657. DOI: 10.1378/chest.10-1427.
- [38] 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.

(收稿日期: 2021-01-03; 修回日期: 2021-03-01)

(本文编辑: 李越娜)