

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001721

血清睾酮水平与老年男性 COPD 合并骨质疏松症的相关性研究

陈兰波, 顾小红

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所健康管理科, 重庆 400042)

【摘要】目的:探讨老年男性慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并骨质疏松症患者血清睾酮水平的变化情况及其与病情严重程度的相关性。**方法:**选取 2015 年 1 至 12 月入院的 117 例稳定期 COPD 老年男性患者,并选择同期入院的非 COPD 患者 40 例为对照组。根据骨密度病情严重程度进行分组,比较不同组间血清睾酮水平,并分析其与患者病情严重程度相关指标的相关性。**结果:**COPD 组患者的血清睾酮水平明显低于对照组;骨质疏松组患者的睾酮水平明显低于骨量正常组和骨量减少组,骨量减少组的睾酮水平明显低于骨量正常组($P<0.05$);随着 COPD 病情的加重,血清睾酮水平下降越明显($P<0.05$);血清睾酮水平与患者的 FEV1/FVC 和 FEV1%Pre 呈正相关($r=0.267, r=0.291; P=0.011, P=0.009$),与吸烟指数($r=-0.405, P=0.005$)、体质指数(body mass index, BMI)($r=-0.304, P=0.006$)、CAT 评分($r=-0.583, P=0.000$)、骨密度(bone mineral density, BMD)腰椎($r=-0.611, P=0.000$)、BMD 股骨颈($r=-0.382, P=0.002$)呈负相关关系。**结论:**COPD 合并骨质疏松症患者血清睾酮水平下降显著,且随病情严重程度呈递减状态。检测睾酮水平在一定程度上有助于 COPD 合并骨质疏松症患者病情严重程度的判断。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病;骨质疏松症;睾酮**【中图分类号】**R563.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-09-30

Relationship between serum testosterone level and COPD complicated with osteoporosis in elderly male patients

Chen Lanbo, Gu Xiaohong

(Department of Health Management, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Army Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of serum testosterone levels of elderly male chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients complicated with osteoporosis and its correlation with the severity of the disease. **Methods:** Totally 117 COPD patients and 40 non-COPD patients who were admitted to hospital from January 2015 to December 2015 were rolled into this study. According to the bone mineral density (BMD) and severity of illness, the patients were divided into different groups. The serum levels of testosterone were compared. And the correlation of serum testosterone with the index of the severity was analyzed. **Results:** The serum testosterone level in COPD patients was significantly lower than that of non-COPD patients ($P<0.05$). In the COPD patients, the serum testosterone level in osteoporosis group was significantly lower than that of normal bone mass group and low bone mass group, and that of low bone mass group was significantly lower than normal bone mass group ($P<0.05$). With the aggravation of COPD, the serum testosterone level decreased significantly ($P<0.05$). The serum testosterone level was positively correlated with FEV1/FVC ($r=-0.267, P=0.011$), FEV1% Pre ($r=-0.291, P=0.009$), and negatively correlated with smoking index ($r=0.405, P=0.005$), BMI ($r=-0.304, P=0.006$), CAT score ($r=-0.583, P=0.000$), lumbar spine BMD ($r=-0.611, P=0.000$) and femoral neck BMD ($r=-0.382, P=0.002$).

Conclusion: The serum testosterone level is significantly decreased in COPD patients complicated with osteoporosis and is positively correlated with the severity of the disease. Detection of testosterone levels would help to the assessment of the severity of disease.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; testosterone

作者介绍: 陈兰波, Email: 615558459@qq.com,

研究方向: 重庆市健康相关生命质量研究。

通信作者: 顾小红, Email: 286628359@qq.com。

基金项目: 重庆市决策咨询与管理创新计划资助项目(编号: cstc2016jccx BX0042)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.0941.006.html>
(2018-05-23)

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的一种呼吸系统慢性疾病, 以气流受阻为主要特征, 可表现为慢性支气管炎和(或)肺气肿。调查数据显示, 全球 40 岁以上人群中, COPD 发病率高达 9%~10%, 现已成为老年人第 4 位死亡原因^[1], 且病情呈进行性加重, 可进展为肺心病和呼吸衰竭, 严重影响患者的生活质量, 也给社会造成严重的医疗负担。骨质疏松症也是影响老年人生活质量的常见疾病之一, 临床数据显示, COPD 患者常合并骨质疏松症, 增加了病情的复杂程度和治疗难度, 治疗上不仅需要积极治疗呼吸系统疾病, 还需积极干预骨质疏松^[2]。目前 COPD 及常合并骨质疏松症的确切病因及发病机制未完全得到阐明, 尚无特效治疗手段^[3]。因此, 探索 COPD 合并骨质疏松的相关影响因素, 对制定有效治疗方案具有重要参考价值。目前已有研究指出血清睾酮水平在 COPD 合并骨质疏松症的发生发展中可能起到一定促进作用^[4-5], 但关于 COPD 合并骨质疏松患者的睾酮变化情况及其与病情严重程度的相关性研究报道较少。本组研究对其进行了分析, 旨在为临床更好地判断 COPD 合并骨质疏松症患者的病情及预后情况提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2015 年 1 至 12 月收治的老年男性稳定期 COPD 患者 117 例, 诊断均符合我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[6]。为避免女性绝经后性激素变化对骨质疏松的影响, 故本组研究仅选择男性患者。并选择同期入院的年龄相近的非 COPD 患者 40 例作为对照组。排除标准: ①严重心脑血管疾病、肝功能明显异常、意识障碍患者; ②明确患有 COPD 之外的其他呼吸系统疾病者, 如哮喘、支气管扩张等; ③既往有骨骼系统疾病史者, 如骨折、骨软化症等; ④风湿性疾病史者, 如类风湿关节炎等; ⑤内分泌代谢疾病患者, 如甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进等; ⑥入组前 3 个月内使用过糖皮质激素者; ⑦入组前 1 年内有使用影响骨骼代谢的药物, 包括已经确诊骨质疏松给予治疗的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均自愿参与研究所需检查, 并签署知情同意书。

1.2 方法

所有入组患者当日完成一般资料和病史采集, 并完成 COPD 评估测试 (COPD assessment test, CAT) 及骨密度 (bone mineral density, BMD) 测定, 次日清晨空腹抽取肘部静脉血 10 mL, 采用电化学发光法测定血清睾酮水平。根据骨密度结果, 分为 COPD 骨量正常组 33 例、骨量减少组 39 例、骨质疏松组 45 例。按照我国 2013 年慢性阻塞性肺疾病诊治指南^[6]和慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD)^[7]标准, 分为 COPD 轻

度组 43 例、中度组 28 例、重度组 35 例、极重度组 11 例。

1.3 分组标准

按照世界卫生组织关于骨质疏松症的诊断标准^[8], 根据 BMD 测量结果中的 t 值 (表示与参考均值的标准差) 情况作出诊断, 具体以腰椎 L1-4 和股骨颈各受检部位与同种族和性别健康成人的骨峰值相比, $t \geq -1.0SD$ 诊断为骨量正常, $-2.5SD < t < -1.0SD$ 诊断为骨量减少, $t \leq -2.5SD$ 诊断为骨质疏松。

COPD 严重程度根据 FEV1% 预计值下降的幅度进行分级^[9]: I 级 (轻度): FEV1 $\geq 80\%$ 预计值; II 级 (中度): $50\% \leq FEV1 < 80\%$ 预计值; III 级 (重度): $30\% \leq FEV1 < 50\%$ 预计值; IV 级 (极重度): FEV1 $< 30\%$ 预计值或 FEV1 $< 50\%$ 预计值伴慢性呼吸衰竭。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。计量数据资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。2 组计量资料比较采用两独立样本 t 检验; 3 组计量资料比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 两因素之间相关分析采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 COPD 组与对照组患者的比较

COPD 组与对照组的年龄差异无统计学意义 ($P>0.05$); FEV1/FVC、FEV1%Pre、吸烟指数、体质指数 (body mass index, BMI)、CAT 评分、骨密度以及血清睾酮水平之间差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 结果见表 1。

表 1 COPD 组与对照组的比较

Tab.1 Comparison between the COPD group and the control group

指标	COPD 组 ($n=117$)	对照组 ($n=40$)	t 值	P 值
年龄 (岁)	69.7 $\pm$ 5.8	68.9 $\pm$ 7.1	0.962	0.407
FEV1/FVC	57.3 $\pm$ 7.2	87.1 $\pm$ 10.8	50.763	0.000
FEV1% Pre	59.4 $\pm$ 6.4	83.1 $\pm$ 6.9	41.703	0.000
吸烟指数 (包/年)	36.2 $\pm$ 6.1	12.5 $\pm$ 3.3	17.257	0.000
BMI (kg/m ²)	19.2 $\pm$ 1.7	22.3 $\pm$ 2.4	7.083	0.000
CAT 评分	20.3 $\pm$ 4.1	13.7 $\pm$ 3.2	7.753	0.000
BMD 腰椎	0.86 $\pm$ 0.45	1.14 $\pm$ 0.37	18.264	0.000
BMD 股骨颈	0.74 $\pm$ 0.34	1.01 $\pm$ 0.19	21.147	0.000
睾酮 (ng/dL)	5.02 $\pm$ 1.03	6.98 $\pm$ 1.17	5.402	0.000

2.2 COPD 患者不同骨密度分组情况比较

3 组患者的年龄、FEV1/FVC、FEV1%Pre 以及吸烟指数等差异无统计学意义 ($P>0.05$); 而 BMI、CAT 评分、骨密度以及血清睾酮水平之间差异有统计学意义, 且骨质疏松组患者的睾酮水平明显低于骨量正常组和骨量减少组, 骨量减少组的睾酮水平明显低于骨量正常组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 结果见表 2。

2.3 COPD 患者病情严重程度分组情况比较

按照 COPD 不同严重程度进行分组比较, 4 组患者的年

表 2 COPD 患者不同骨密度分组情况比较

Tab.2 Comparison of different bone mineral density groups in COPD patients

指标	骨量正常组 (n=33)	骨量减少组 (n=39)	骨质疏松组 (n=45)	t 值	P 值
年龄(岁)	68.9 ± 6.1	69.4 ± 7.1	70.8 ± 6.9	1.271	0.311
FEV1/FVC	58.3 ± 7.6	57.1 ± 8.7	57.3 ± 5.9	1.833	0.174
FEV1%Pre	59.8 ± 7.9	59.1 ± 7.5	57.7 ± 7.4	1.582	0.246
吸烟指数(包/年)	36.4 ± 6.3	35.9 ± 6.8	37.8 ± 6.5	1.839	0.171
BMI(kg/m ²)	22.3 ± 1.5	19.1 ± 1.2 ^a	18.3 ± 1.4 ^{ab}	16.759	0.000
CAT 评分	15.6 ± 4.5	19.8 ± 5.3 ^a	24.9 ± 5.4 ^{ab}	27.451	0.000
BMD 腰椎	1.11 ± 0.31	0.89 ± 0.42 ^a	0.67 ± 0.14 ^{ab}	11.038	0.000
BMD 股骨颈	0.96 ± 0.23	0.77 ± 0.16 ^a	0.57 ± 0.10 ^{ab}	33.737	0.000
睾酮(ng/dL)	5.84 ± 1.65	4.89 ± 1.53 ^a	4.11 ± 1.17 ^{ab}	9.957	0.000

注:a,与骨量正常组比较, $P < 0.05$;b:与骨量减少组比较, $P < 0.05$

表 3 COPD 不同严重程度分组情况的比较

Tab.3 Comparison of different severity groups in COPD patients

指标	轻度组 (n=43)	中度组 (n=28)	重度组 (n=35)	极重度组 (n=11)	F 值	P 值
年龄(岁)	69.8 ± 6.5	71.2 ± 7.3	69.5 ± 7.4	68.2 ± 6.7	1.814	0.176
FEV1/FVC	66.4 ± 9.2	55.4 ± 7.2 ^a	45.2 ± 6.5 ^{ab}	32.7 ± 5.6 ^{abc}	38.671	0.000
FEV1%Pre	83.7 ± 7.8	53.4 ± 5.8 ^a	47.9 ± 4.2 ^{ab}	27.8 ± 3.6 ^{abc}	29.258	0.000
吸烟指数(包/年)	25.3 ± 4.8	36.5 ± 7.3 ^a	40.7 ± 8.8 ^{ab}	57.2 ± 9.8 ^{abc}	19.784	0.000
BMI(kg/m ²)	21.4 ± 1.7	19.5 ± 1.4 ^a	18.4 ± 1.3 ^{ab}	17.2 ± 1.4 ^{abc}	11.795	0.000
CAT 评分	17.4 ± 4.9	19.7 ± 5.2 ^a	22.1 ± 6.4 ^{ab}	25.9 ± 7.2 ^{abc}	13.718	0.000
BMD 腰椎	1.03 ± 0.32	0.89 ± 0.35 ^a	0.74 ± 0.36 ^{ab}	0.53 ± 0.29 ^{abc}	17.997	0.000
BMD 股骨颈	0.94 ± 0.31	0.76 ± 0.27 ^a	0.63 ± 0.21 ^{ab}	0.45 ± 0.17 ^{abc}	18.876	0.000
睾酮(ng/dL)	6.04 ± 1.73	5.11 ± 1.65 ^a	4.88 ± 1.57 ^{ab}	3.76 ± 1.27 ^{abc}	5.176	0.000

注:a,与轻度组比较, $P < 0.05$;b:与中度组比较, $P < 0.05$;c:与重度组比较, $P < 0.05$

龄差异无统计学意义($P > 0.05$);FEV1/FVC、FEV1%Pre、吸烟指数、BMI、CAT 评分、骨密度以及血清睾酮水平之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示随着患者病情加重,肺功能下降明显,吸烟指数越高,骨密度和血清睾酮水平下降越明显,结果见表 3。

2.4 COPD 患者血清睾酮水平与病情相关指标的相关性分析

采用 Pearson 相关分析研究 COPD 患者血清睾酮水平与病情相关指标的相关性,结果显示,血清睾酮水平与患者的 FEV1/FVC 和 FEV1%Pre 呈正相关($r=0.267, r=0.291; P=0.011, P=0.009$),与吸烟指数($r=-0.405, P=0.005$)、BMI($r=-0.304, P=0.006$)、CAT 评分($r=-0.583, P=0.000$)、BMD 腰椎($r=-0.611, P=0.000$)、BMD 股骨颈($r=-0.382, P=0.002$)呈负相关关系,结果见表 4。

表 4 COPD 患者血清睾酮水平与病情相关指标的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of serum testosterone level and disease related index in COPD patients

指标	r 值	P 值
年龄(岁)	0.108	0.339
FEV1/FVC	0.267	0.011
FEV1%Pre	0.291	0.009
吸烟指数(包/年)	-0.405	0.005
BMI(kg/m ²)	-0.304	0.006
CAT 评分	-0.583	0.000
BMD 腰椎	-0.611	0.000
BMD 股骨颈	-0.382	0.002

3 讨 论

临床流行病学数据显示,骨质疏松症是 COPD 常见的系统性并发症之一,且随着 COPD 患者的年龄增加和病情加重,并发骨质疏松症的风险增高,且其发病率显著高于非 COPD 患者^[9]。但目前研究仍未阐明 COPD 合并骨质疏松症的发生机制,临床治疗以减缓病情进展为主,缺乏针对病因或针对性的方案,导致临床治疗效果不理想^[10]。因此,进一步探讨 COPD 合并骨质疏松的高危因素有助于揭示其发病机制,对提高临床疗效具有重要意义。

以睾酮为代表的性激素是人体内非常重要的内分泌激素,其与 COPD 之间的关系近年来受到学术界的广泛关注。COPD 和骨质疏松均是老年人的常见疾病,是否会影响睾酮水平及睾酮水平的变化情况与疾病的关系,也是临床研究的一项热点内容。薛青等^[11]研究指出 COPD 患者的睾酮水平明显低于同龄健康人群,谭一清^[12]指出,COPD 患者可出现性激素水平改变,且可能是合并骨质疏松的高危因素

之一。本研究结果也显示,与非 COPD 患者相比,COPD 患者的睾酮水平明显下降。究其原因,有学者认为,除了因年龄增长而出现的性激素水平自行减退,还可能与 COPD 患者长期缺氧有关^[13-14]。本研究分析显示,睾酮水平与肺功能相关指标 FEV1/FVC 和 FEV1%Pre 呈正相关,而与吸烟指数呈负相关,提示缺氧可能是导致 COPD 患者睾酮水平下降的高危因素。

另一方面,睾酮对骨量的维持起着非常重要的作用,睾酮水平下降是引起男性骨量减少和骨质疏松的重要原因^[15]。为探讨 COPD 患者骨量下降是否与睾酮水平相关,本研究分析了 COPD 患者不同骨量情况的睾酮变化情况,结果显示骨量越低,睾酮水平也越低。结果提示睾酮下降可能在 COPD 并发骨质疏松症的发病中起着重要作用。本研究进一步分析了睾酮随病情严重程度的变化情况,结果显示:COPD 重、极重度组的血清睾酮表达水平低于 COPD 轻、中度组,这一结果提示:随着病情的加重或严重合并症的发生,COPD 患者血清睾酮表达水平呈逐渐下降趋势。Pedersen 和 Saltin^[16]、李天乐^[17]指出户外有氧运动对 COPD 患者的骨质疏松症具有一定的疗效,可能与提高患者睾酮水平有关。睾酮对正常骨生长、代谢、骨量的维持起重要调节作用,这种作用是通过自身受体介导的,在成骨细胞表面发现有雄激素受体并证明雄激素参与成骨细胞的一系列功能^[18]。因此在 COPD 早期适量应用睾酮治疗,可起到促进氮合成增加、维持正氮平衡、有助于改善病人营养状态、减少骨质疏松等并发症、缓解病情及改善预后等作用^[19],当然这需要更多研究证实。

综上所述,COPD 合并骨质疏松患者存在睾酮水平下降现象,且睾酮水平下降可加重患者病情,形成恶性循环。在 COPD 早期适当给予睾酮替代治疗,或许可促进机体蛋白质合成,改善病情和预后,减少骨质疏松等并发症;应用睾酮替代治疗 COPD 患者的研究甚少,对 COPD 患者的病情转归是否有益还有待进一步大样本研究证实。由于本研究样本量较小,实验室条件的限制,统计数据不够详细和完整,使得结果存在一定的局限性。尽管如此,结合许多研究结果,笔者认为测定睾酮水平可作为判断 COPD 患者病情及预后的指标之一,提高老年男性的睾酮水平将有益于减少骨质疏松症的发生。

参 考 文 献

- [1] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)解读[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(4):249-256.
- [2] Fiebert TR, Vaz Fmgoso CA, Rabow MW. Caring for the older person with chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAMA,2012,308(12):1254-1263.
- [3] 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.
- [4] Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases[J]. Pharmacol Ther,2015,150:94-108.
- [5] Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures[J]. J Bone Miner Res,2011,26(3):561-568.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [7] 黄俊芳,王广发. 慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013 更新版)解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(3):58-60.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [9] 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.
- [10] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Bone Metab,2016,23(3):111-120.
- [11] 薛青,焦维克,邓新宇,等. 老年男性 COPD 患者血清性激素水平的动态变化[J]. 中国临床实用医学,2009,3(9):9-10.
- [12] 谭一清. AECOPD 患者生长激素和睾酮水平变化的初步探讨[D]. 南宁:广西医科大学,2013.
- [13] 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.
- [14] Hirai T. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Calcium,2016,26(10):1393-1398.
- [15] Morgia G, Russo GI, Tubaro A, et al. Prevalence of cardiovascular disease and osteoporosis during androgen deprivation therapy prescription discordant to EAU guidelines: results from a multicenter, cross-sectional analysis from the choosing treatment for prostate cancer (CHOICE) study[J]. Urology,2016,96:165-170.
- [16] Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease[J]. Scand J Med Sci Sports,2006,16(s1):3-63.
- [17] 李天乐. 太极拳练习对男性中老年体成分和睾酮及骨密度影响的研究[D]. 宁波:宁波大学,2015.
- [18] 刘太华,杨瑞峰,孔祥斌,等. 不同年龄段男性血清总睾酮和游离睾酮水平分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2014,6(9):16-18.
- [19] Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function[J]. J Sex Med,2005,2(6):759-770.

(责任编辑:冉明会)