

• 综述 •

骨质疏松与心血管疾病的关系

王路宏 刘杰 苗懿德

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)和骨质疏松(osteoporosis,OP)都是老年人常见的慢性生活方式疾病,随着人们寿命的延长,社会的老齡化,其发病率明显上升,且它们的致残率、致死率都很高,给患者及其家庭和社会带来沉重的负担。近年来的研究表明,CVD与OP有相似的病理生理机制,二者可能存在一定的相关性。心血管系统异位钙化是与临床心血管疾病密切相关的一种病理改变,它与生理性骨化过程类似,是一个主动的、可调节的过程,基质Gla蛋白、骨形态发生蛋白及骨桥蛋白等参与此过程的调节^[1]。胰岛素样生长因子-1对动脉粥样硬化的形成和发展及骨骼组织的矿化均起重要作用^[2]。

OP是一种骨骼系统疾病,其特点为骨量降低和骨微结构的退行性改变,伴随着骨组织脆性和骨折易感性的升高。现已知,NFκB受体激动剂及其配体骨保护素诱捕受体都是破骨细胞重吸收作用的关键因子^[3]。SOST基因的多行性与老年人的骨密度(bone mineral density,BMD)有关^[4]。本文就近年来有关CVD调节与OP关系的进展综述如下。

1 CVD与OP相关性机制

1.1 动脉粥样硬化与OP 现在越来越多的证据表明OP与动脉硬化和血管钙化都有关系。在患者身上同时有血管钙化和OP这些共同发现,显示了局部组织因素对生物矿化过程起主要作用。骨组织和血管组织在分子和细胞水平上有一些共同特征。骨和骨髓都包含内皮细胞、前体成骨细胞、单核细胞来源的破骨细胞,这些在动脉壁上都有相似的细胞。骨和动脉硬化的动脉都包含骨桥素、骨形态形成蛋白、基质Gla蛋白、I型胶原、骨连蛋白、骨钙素、一氧化氮和基质小泡。动脉硬化和OP都包含单核细胞的聚集,单核细胞在动脉上分化成巨噬细胞样泡沫细胞,在骨上分化成破骨细胞。动脉壁包含能分

化成成骨细胞的细胞,分化的过程与骨起源的成骨细胞相同,最终形成骨矿物质。同样,引起动脉硬化的氧化脂质在动脉壁上也引起矿化和成骨细胞分化,存在骨上的成骨细胞的分化可被氧化的脂质和高脂血症所抑制^[5]。

Cherida等^[6]研究了在人的动脉硬化中调节骨形成和破骨细胞生成的因子的表达,显示了这些蛋白在破骨细胞生成以及动脉硬化钙化过程中的调节作用。有研究用pQCT检测四肢外周血管的钙化情况及其与BMD的关系。结果表明,外周血管钙化可能是引起OP的一个危险因素。

1.2 高血脂与OP Luegmayr等^[7]研究了破骨细胞与胆固醇的关系。证明了破骨细胞依赖于脂蛋白来调节细胞内的胆固醇水平,而这种调节过程控制破骨细胞的形成和生存。与这些发现相一致的是通过低密度脂蛋白运输的胆固醇很显著地提高破骨细胞的生存能力。Samelson等^[8]研究了血清胆固醇对BMD的长期影响,这个前瞻性研究的目的是对不同性别的年轻人及中年人进行血胆固醇的重复测量,30年后测BMD。结果显示,男性和女性总胆固醇与任一测量的骨骼位点的BMD之间没有重要联系,所以年轻时胆固醇水平高低不能提示以后是否患OP。Stulc等^[9]研究发现,血脂浓度和BMD之间的负性相关的关系说明高脂血症对骨代谢具有负面效应。

1.3 高血压与OP 临床发现原发性高血压患者63%有股骨颈BMD降低,72%有腰椎腰段BMD降低^[10]。高血压与OP相关联的机制有如下几方面:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)参与血压调节,其调节因子血管紧张素I与II同时是调节破骨细胞骨吸收的因素之一,骨组织中可能存在RAAS系统调节骨吸收。血管紧张素II可调节骨重建中毛细血管增殖与成骨细胞的骨形成。

1.4 冠状动脉疾病与OP 近年来研究表明,丰富

收稿日期:2007-07-19

作者单位:100035北京市,北京中医药大学附属护国寺中医医院老年科(王路宏);100044北京市,北京大学人民医院老年科(刘杰、苗懿德)

作者简介:王路宏,女,1962年11月生,北京市人,医学学士,副主任医师,科主任。Tel:010-66471927/82035747。E-mail:wangluhong@china.

com.cn

的钙结合基质糖蛋白存在于动脉粥样硬化斑块及钙化主动脉膜的钙质沉积表面,两种损害中钙结合基质糖蛋白的来源主要是与钙质沉积物形成密切相关的浸润的巨噬细胞,是骨组织细胞外基质的重要组成部分,可与破骨细胞 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体结合促进骨吸收过程,并抑制羟基磷灰石生长。钙结合基质糖蛋白可能是内膜血管钙化的重要调节因子。一项前瞻性研究提示二尖瓣环钙化与女性尤其是绝经后妇女 OP 有相关性^[11]。

冠状动脉疾病与 OP 有关联的机制可能是:骨质疏松时由于作用于破骨细胞并使破骨细胞向成骨细胞转化减少的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)逐渐上升,导致骨溶解增加,使骨钙动员入血,体循环中的钙可沉积在动脉壁内膜中,造成血管壁粥样硬化、钙化。冠心病合并 OP 患者心脏收缩及舒张功能较非 OP 组差且心律失常发生率也高的机制,可能是体内钙镁等矿物质含量降低。有报道指出缺镁普遍合并 OP, 缺镁引起低钙血症, PTH 分泌损伤以及终末器官对 PTH 作用的抵抗,血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平降低。这两种激素降低易导致 OP 发生^[12]。

1.5 中风与 OP 中风患者偏瘫侧 BMD 与骨量明显降低,髋关节股骨骨折发病率增加。早期中风患者是偏瘫侧废用引发骨吸收增加导致骨质减少^[13]; 长期中风患者是偏瘫程度, $1,25$ -羟化醇缺乏与代偿性甲状腺功能亢进不足导致骨质减少。中风患者血清 PTH、降钙素、酸性磷酸酶含量高于正常组; 血清 $1,25$ -羟化醇含量低于正常组且与中风患者偏瘫侧骨量降低呈负相关。中风患者血清 PTH 显著提高 17% 且与降钙素水平呈正相关^[14]。OP 女性更容易发生中风和类似充血性心脏衰竭和胸部疼痛这样的 CVD, 其机制可能是破骨细胞促使钙质在动脉沉积, 形成血栓。颈动脉粥样斑块与低骨量有联系, 前者是缺血性中风的主要危险因素^[15]。

1.6 雌激素与 OP 和 CVD 观察证实, 绝经期后妇女多并发 CVD 与 OP, 提示雌激素与 OP 和 CVD 密切相关。雌激素与 CVD 和 OP 相关的机制在于绝经后妇女雌激素水平的下降, 易引发胰岛素分泌增加而清除率下降所致的高胰岛素血症, 进而降低 HDL₂ 水平并增加 CVD 发病率。研究发现脂蛋白(a)的升高与胰岛素的分泌有关, 绝经后妇女易发高胆固醇血症^[16], 导致内皮细胞功能的障碍。胰岛素可刺激儿茶酚胺释放增加、肾脏对钠离子的重吸收增加, 致使交感神经活性增加引起血压升高。雌孕

激素水平生理性下降, 对成骨细胞膜上雌激素受体作用降低, 降低骨对 PTH 及 VitD₃ 敏感性, 同时雌孕激素缺乏引起的代谢异常和血管壁的改变导致体内钙丢失; 引起体内血清脂蛋白(a)升高及高密度脂蛋白下降, 促使动脉硬化; 使血小板聚集功能增强, 加速冠状动脉狭窄的形成, 从而引发 OP。

2 CVD 与 OP 的防治进展

老年人群常规 BMD 测定及低骨量人群干预治疗可能有助于防治动脉硬化及 CVD。一些研究提示, 他汀类药物、双膦酸盐、钙离子拮抗剂、雌激素等对动脉粥样硬化斑块及骨的细胞水平上的作用机制相似, 有望研发出可以同时治疗 CVD 与 OP 的药物。

2.1 他汀类降脂药与骨形成 他汀类降脂药是 HMG-CoA(3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A) 还原酶抑制剂, 可使抑制骨形态发生蛋白-2 基因的启动因素甲羟戊酸减少, 增加骨形态发生蛋白-2 的基因表达发挥促成骨作用, 研究发现他汀类药物能增加 BMD, 可以降低大约 50% 的骨折危险性^[17]。

2.2 双膦酸盐的降脂作用 双膦酸盐治疗 OP 疗效确切^[18]。含氮的双膦酸盐, 如阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐能预防绝经后及糖皮质激素诱导的 OP 引起的脊椎和非脊椎骨折。在组织水平它们通过抑制破骨细胞, 减少骨转换, 提高 BMD 及矿化水平。近年来的研究发现它还有降低血脂水平和抑制动脉粥样硬化进展的作用。Ylitalo^[19] 研究发现, 双膦酸盐可抑制动脉钙化、脂质聚集和纤维化, 并抑制动脉粥样硬化损害上的巨噬细胞。应用骨吸收抑制剂二膦酸盐可以增加中风老年男性与急性中风老年女性 BMD, 减少髋骨骨折发生率^[20,21]。雷洛昔芬不但能对未发生 OP 的绝经后的妇女起到很好的预防作用, 而且还可有效提高骨质量和 BMD, 预防 OP 性骨折的发生。

2.3 钙离子拮抗剂与 OP 钙拮抗剂通过减少细胞内钙浓度来影响心血管功能, 同时影响成骨细胞与破骨细胞的功能, 对骨代谢有正面和负面影响。钙拮抗剂可抑制体外破骨细胞 L 型电压依赖性钙通道, 使骨陷窝减少, 骨吸收减少, 细胞内钙增加^[22]。 $1,25$ -羟化醇通过钙介导的 cAMP 途径调节成骨细胞功能。胰岛素样生长因子-1、表皮生长因子、内皮素-1 均通过激活 L 型-钙通道调节成骨细胞增殖与分化。血管扩张物质一氧化氮可调节血管平滑肌功能, 抑制破骨细胞的生成^[23]。

2.4 雌激素 应用雌激素能抑制骨吸收,减少骨量丢失,增加脊柱BMD达2%~4%。雌激素可改善血脂代谢,升高HDL-c,降低LDL、总胆固醇、甘油三酯、VLDL、载脂蛋白(a)水平(10%~15%),增加冠状动脉的保护因子载脂蛋白-AI水平等。雌激素可影响血管活性因子如降低血管收缩因子内皮素水平,增加血管舒张因子一氧化氮局部水平,降低冠心病的独立危险因素血浆同型半胱氨酸水平。但最近美国国家卫生研究院的一项研究显示,激素替代治疗组患者虽然双髋部和椎体骨折危险性降低了1/3,但冠心病、脑卒中危险均有增加,故对有血栓病史的妇女慎用或避免使用激素治疗。具有冠心病高危因素的患者不主张应用激素。

参考文献

- [1] 陈宇,王士雯.心血管系统异位钙化分子机制进展.心血管病学进展,2004,25(2):81.
- [2] 王宇玫,王士雯,佟欣,等.胰导素样生长因子-1对血管异位钙化作用的研究.军医进修学院学报,2002,23:14-17.
- [3] Boyle WJ, Scott SW, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003,423:337-342.
- [4] Uitterlinden AG, Arp PP, Paepers BW, et al. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene(SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly white. *Am J Hum Genet*, 2004,75:1032-1045.
- [5] Farhad P, Alan G, Linda LD. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:2346-2348.
- [6] Cherida R, Dhore, Jack PM, et al. Differential expression of bone matrix regulatory protein in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001,21:1998-2003.
- [7] Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly depend on exogenous cholesterol lipoproteins. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl1):S108-S118.
- [8] Samelson EJ, Cupple LA, Harman MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women. *Bone*, 2004,34:557-561.
- [9] Stulc T, Ceska R, Horinek A, et al. Hyperlipoproteinemia, the Apo-E genotype and bone density. *Cas Lek Cesk*, 2000,139:267-271.
- [10] Tschopp O, Schmid C, Speich R, et al. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2006,129:1002-1008.
- [11] Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1059-1063.
- [12] Rude RK. Chronic dietary induced magnesium deficiency alters bone and mineral homeostasis in the rat. *Magnes Res*, 1999,12:257-267.
- [13] Sato Y, Kuno H, Kaji M, et al. Increased bone resorption during the first year after stroke. *Stroke*, 1998,29:1373-1377.
- [14] Oizumi K, Fujimatsu Y. Role of the parathyroid gland on bone mass and metabolism in immobilized stroke patients. *Kurume Med J*, 1998,45:265-270.
- [15] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med*, 2005,165:1743-1748.
- [16] Sammartino A, Cirillo D, Mandato VD, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: benefit-risk of hormone replacement therapy. *J Endocrinol Invest*, 2005,28(10 Suppl):80-84.
- [17] Schlienger RG, Meier CR. HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture? *Drugs Aging*, 2003,20:321-336.
- [18] 林华,包丽华,韩祖斌,等.双磷酸盐类药物治疗骨质疏松症.中国骨质疏松杂志,2004,10:77-79.
- [19] Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol*, 2000,35:287-296.
- [20] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology*, 2005,64:811-816.
- [21] Barrett CE, Mosca L, Collins P. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2006,355:125-137.
- [22] Ritchie CK, Maercklein PB, Fitzpatrick LA. Direct effect of calcium channel antagonists on osteoclast function: alterations in bone resorption and intracellular calcium concentrations. *Endocrinology*, 1994,135:996-1003.
- [23] Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, et al. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis-inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Endocrinology*, 2004,145:2148-2156.