

· 综 述 ·

绝经后女性骨密度与动脉粥样硬化性心血管疾病关系的研究现状

张俊璐 潘炳 陈丽英

随着人口老龄化加重、城镇化进程的加速及生活方式改变,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)已成为两大重要公共卫生问题。中国ASCVD危险因素流行趋势明显,发病人数逐步增长,成为中老年人群的常见病。据调查,我国目前ASCVD现患人数约为2.9亿,ASCVD相关死亡构成占40%以上^[1];而女性ASCVD发病比男性晚10年左右,绝经后发病率则明显上升,至65~70岁时发病率与男性相当^[2]。早期流行病学调查显示:我国50岁以上女性OP患病率为20.7%,椎体骨折患病率约为15%;发生髌部骨折后1年内,20%患者会死于各种并发症,约50%会致残,生活质量明显下降^[3]。近年来,越来越多的证据表明OP和ASCVD具有相关性,尤其是绝经后女性^[4,5]。本次研究将从流行病学、发病机制和临床药物三个方面对绝经后女性骨密度与ASCVD的关系作简要阐述。

1 流行病学依据

OP和ASCVD均为年龄相关性疾病,发病率及死亡率均随年龄增长而增加。而目前也有较多研究证实OP和ASCVD具有相关性。Tasic等^[6]对300名绝经后女性进行为期3年的队列研究,发现经SCORE系统评定的心血管疾病全因死亡风险与骨密度密切相关,ASCVD事件发生率在低骨密度人群中更高。一项meta分析也显示骨密度下降与ASCVD及其死亡风险增加相关^[7]。同时有学者通过对

5 136例绝经后女性进行为期5年的队列研究,结果显示颈椎骨密度减低是脑卒中的危险因素,说明骨密度减低增加了卒中死亡风险^[8]。还有学者研究发现绝经后女性骨密度与动脉粥样硬化也有关系^[9,10]。Varri等^[9]通过对比不同骨密度组的绝经后妇女颈动脉内膜厚度及钙化情况,发现骨质疏松组颈动脉内膜钙化的发生率是骨量正常组的4倍,证实骨密度与动脉硬化密切相关。这一系列的研究结果显示,绝经后骨密度改变与ASCVD之间存在显著联系。

2 共同发病机制

目前OP和ASCVD被认为有相关性,可能是多方面共同作用并相互影响的结果,但其机制尚未明确。经文献复习,目前较为热门的研究情况如下:

2.1 骨保护素/核因子 κ B受体活化因子配体/核因子 κ B受体活化因子(osteoprotegerin/receptor-activator of nuclear factor kappa bata ligand/receptor-activator of nuclear factor kappa bata, OPG/RANKL/RANK)系统 OPG/RANKL/RANK系统是一个涉及多系统的信号传导通路,对理解骨形成、骨吸收的调控以及局部骨重建具有重要意义,并且在动脉粥样硬化中起着不可估量的作用。OPG是一种缺乏跨膜和细胞质结构域的可溶性分泌蛋白,由成骨细胞产生,阻止破骨细胞从前体细胞分化,从而抑制骨吸收,并在血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中相应表达,通过结合并中和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,抑制凋亡小体,防止动脉粥样硬化^[11]。RANKL由激活的T淋巴细胞和成骨细胞产生,而RANK是RANKL受体激活剂,两者结合对破骨细胞的形成、功能活动以及生存至关重要^[12]。RANKL与RANK结合后激活NF- κ B信号通路,一方面促进破骨细胞前体转化为成熟的破骨细胞,骨吸收增加,同时血管平滑肌细胞成骨样分化,基质矿化沉积在

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.06.017

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2018KY495, 2019330511)

作者单位:310016浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科

通讯作者:陈丽英, Email: cly0906@163.com

血管壁,导致动脉粥样硬化的发生。而OPG作为可溶性诱饵受体,单体细胞因子结合区域内结合RANKL的亲合力约为RANK的500倍^[13],从而竞争性结合RANKL,负性调节RANKL-RANK活性,更有效地抑制骨质疏松和动脉粥样硬化的发生发展。

2.2 成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF23)/Klotho FGF23/Klotho轴介导的负反馈环路,构建了调节磷酸盐内环境稳态的骨骼-肾脏-甲状旁腺内分泌轴,发挥调控血管钙化及骨质疏松的作用。FGF23由骨细胞和成骨细胞分泌后,作用于肾脏,控制磷的排泄和维生素D的生物合成,进而调节骨代谢^[14]。同时有证据表明FGF23可通过钠磷协同转运蛋白、磷酸化细胞外调节蛋白激酶等途径,使血管平滑肌细胞表型发生转变,从而诱导血管钙化^[15]。Klotho蛋白包括膜镶嵌型和分泌型两类:膜镶嵌型Klotho蛋白与FGF23协同调节肾脏磷酸盐的分泌及活性维生素D的合成;分泌型Klotho蛋白是一种类似于内分泌因子的多功能蛋白,可参与心血管疾病,且被证实能改善血管内皮功能障碍及延迟血管钙化^[16]。

2.3 氧化脂质 在绝经后女性中低密度脂蛋白胆固醇不仅与动脉粥样硬化发生发展有关,也与骨密度改变有关。氧化低密度脂蛋白胆固醇能够刺激血管壁细胞成骨样分化,促进动脉粥样硬化斑块的发生发展,而在骨组织中则通过激活破骨细胞并抑制成骨细胞活动,从而导致动脉粥样硬化与骨质疏松同时发生^[17]。目前认为,脂蛋白沉积于动脉壁内以及骨血管内皮下层的基质中造成脂质过氧化,加速了动脉血管壁的炎性反应,启动了动脉粥样硬化斑块的形成,并抑制了骨细胞的分化与骨矿化。

3 临床药物治疗

根据临床研究发现,部分药物对骨密度和动脉粥样硬化均起到一定作用。

3.1 双磷酸盐 双磷酸盐通过与钙和羟基磷灰石结合,诱发破骨细胞凋亡,减少骨吸收,是目前抗骨质疏松的主要用药之一^[18]。此外,双磷酸盐还可积聚于动脉壁,诱导巨噬细胞凋亡,阻止其摄取低密度脂蛋白胆固醇,防止泡沫细胞形成,发挥血管保护作用。但是近年来也有研究提出双磷酸盐会增加心血管事件发生风险^[19]。Pittman等^[19]通过回顾性分析14 256名老年患者,发现调整ASCVD风险因素后,使用双磷酸盐会增加急性心肌梗塞的风险。

3.2 雷洛昔芬 雷洛昔芬是选择性雌激素受体调

节剂,主要用于预防绝经后骨质疏松症,同时认为对血管内皮功能也有积极的影响。一项纳入11例随机对照试验的meta分析显示,雷洛昔芬能提高腰椎骨密度,降低椎体骨折的风险,证实该药对骨质疏松有显著疗效^[20]。同时,Lusin等^[21]对53名绝经后女性随访1年,结果显示雷洛昔芬及其三种代谢产物血清浓度均与颈动脉内膜厚度呈负相关,表明雷洛昔芬能有效改善血管内皮功能。因此,长期使用雷洛昔芬可维持骨密度和预防骨折,同时可降低动脉粥样硬化程度。

3.3 他汀类 他汀类是一组可以降低胆固醇、抗氧化、增加斑块稳定性的药物,有助于防止动脉粥样硬化的形成。此外,研究发现他汀类药物还可通过促进骨形态发生蛋白基因表达、抑制骨髓基质细胞成脂分化等促进骨形成,并经抑制RANKL、白介素-6等抑制骨吸收,从而达到提高骨密度、降低骨折风险的目的^[22]。一个纳入33项研究的meta分析发现,校正有关因素后,他汀类药物使用者髌部骨折发生率显著降低^[23]。因此,他汀类药物不再局限于ASCVD方面的应用,对骨质疏松以及骨折均有积极作用。

3.4 维生素D 维生素D主要通过调节钙和磷酸盐代谢来治疗和预防OP,并因其受体分布广泛,可通过激活心肌细胞和血管内皮细胞的核受体,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统、能量消耗等,对心血管系统产生一定影响。Al Mheid等^[24]通过队列研究发现维生素D缺乏是ASCVD事件的独立危险因素,并与其死亡率相关。因此,补充维生素D不仅能有效防治骨质疏松,还可能对心血管疾病起到防治作用,但目前维生素D对心血管疾病的治疗剂量尚不明确,需要进一步研究。

综上所述,OP和ASCVD都是绝经后女性常见病,并随年龄增长而发生发展,发病率及死亡率均较高。目前认为绝经后骨密度改变与ASCVD存在密切联系,可能与两者具有共同危险因素和病理生理机制有关,近年来两者共同发病机制的热点主要包括OPG/RANKL/RANK系统、FGF23/Klotho轴、氧化脂质等,但尚未完全阐明。并且对同时存在OP和ASCVD的治疗证据十分有限,尚无指南或专家共识提出明确治疗方案。因此,若能围绕两者共同发病机制进一步深入研究,比如将OPG/RANKL/RANK系统作为中心环节并对相关指标进行探索,同时开展大样本的临床药物研究,将会为绝经后女性防治OP和ASCVD提供新的方向和策略。

参考文献

- 1 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- 2 Schierbeck L. Primary prevention of cardiovascular disease with hormone replacement therapy[J]. Climacteric, 2015,18(4):492-497.
- 3 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疗指南(2017)[S]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- 4 Lampropoulos CE, Kalamara P, Konsta M, et al. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. Climacteric, 2016, 19(3): 303-307.
- 5 Xu R, Yang HN, Li YQ, et al. Association of coronary artery calcium with bone mineral density in postmenopausal women[J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(7): 586-591.
- 6 Tasic I, Rasic-Popovic M, Stojanovic S, et al. Osteoporosis - a risk factor for cardiovascular diseases: A follow-up study[J]. Srp Arh Celok Lek, 2015, 143(1-2):28-34.
- 7 Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154740.
- 8 Zhou R, Liu D, Li R, et al. Low bone mass is associated with stroke in chinese postmenopausal women: the chongqing osteoporosis study[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1695-1701.
- 9 Varri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women—the OSTPRE-BBA study[J]. Maturitas, 2014, 78(4):304-309.
- 10 Avramovski P, Avramovska M, Lazarevski M, et al. Femoral neck and spine bone mineral density-surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(3):202-209.
- 11 孙启虹,母义明. 绝经后女性骨密度与心血管病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 18(7):646-648.
- 12 Das S, Sepahi I, Duthie A, et al. RANK receptor oligomerisation in the regulation of NF- κ B signalling[J]. J Mol Endocrinol, 2014, 53(1):81-91.
- 13 Nelson C, Warren J, Wang M, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor[J]. Structure, 2012, 20(11): 1971-1982.
- 14 Murali S, Roschger P, Zeitz U, et al. FGF23 regulates bone mineralization in a 1,25(OH)₂D₃ and klotho-independent manner[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(1): 129-142.
- 15 张元霞,周萍,马兰,等. FGF23/Klotho在骨质疏松与血管钙化共病机制中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(11):873-876.
- 16 Milovanova L, Milovanov Y, Kudryavtseva D, et al. Role of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho and the glycoprotein sclerostin in the assessment of the risk of cardiovascular diseases and the prognosis of chronic kidney disease[J]. Ter Arkh, 2015, 87(6):10-16.
- 17 Eren E, Ellidag H, Aydin O, et al. HDL-associated para-oxonase 1 as a bridge between postmenopausal osteoporosis and cardiovascular disease[J]. Chonnam Med J, 2014, 50(3):75-81.
- 18 李朝明,郑琦. 阿仑膦酸钠联合维生素K治疗2型糖尿病骨质疏松的疗效观察[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(4):420-421.
- 19 Pittman CB, Davis LA, Zeringue AL, et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(1):43-51.
- 20 黄涛,刘世清,张弩,等. 雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 391-397.
- 21 Lusin TT, Mrhar A, Marc J, et al. Inverse correlation of carotid intima-media thickness with raloxifene serum levels in osteoporosis[J]. Wien Klin Wochenschr, 2014, 126(13-14):403-408.
- 22 张越,陈思娇,王海平,等. 他汀类药物在骨质疏松症方面的研究新进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(3): 268-271.
- 23 An T, Hao J, Sun S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(1):47-57.
- 24 Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1):89-100.

(收稿日期 2018-03-07)

(本文编辑 蔡华波)