

冠心病和骨质疏松

张咏梅 林华

冠心病和骨质疏松这两种疾病都是老年人的常见病;随着人们寿命的延长,社会的老龄化,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;所以对这两种疾病的关注也越来越多。过去认为两者没有什么内在的联系,仅与年龄有关。但近来的研究表明,这两种疾病有相似的病理生理机制。跟骨骨密度下降 1SD,心血管事件发生的危险性增加 1.31 倍;骨量减少或骨质疏松性脊椎骨折与冠心病死亡率存在相关性^[1]。除了绝经和年龄的增长,冠心病的其他危险因素如动脉粥样硬化、血脂代谢异常、氧化等均与低骨密度有关。本文作者就冠心病与骨质疏松关系的研究进展综述如下。

1 高血脂与骨质疏松

高脂血症是否构成了骨质疏松的危险因素? Luegmayr 等^[2]研究了破骨细胞与胆固醇的关系。他们用高密度脂蛋白或环式糊精处理破骨细胞,通过控制剂量诱发细胞凋亡来去除破骨细胞中的胆固醇,破坏肌动蛋白,核浓缩,激活 caspase-3;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^[3]研究了血清胆固醇对骨密度的长期影响。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 年后测骨密度。来检验年轻时的胆固醇水平是否可以预测年老时的骨密度水平。结果显示,男性和女性总胆固醇与任一测量的骨骼位点的骨密度之间没有重要联系,所以年轻时胆固醇水平高低不能提示以后是否患骨质疏松。在基因因素中,载脂蛋白 E 研究得最为广泛,

一些研究结果显示有 E4 等位基因的人患骨质疏松的危险性很高。Stulc 等^[4]为了检验载脂蛋白 E、血脂浓度和骨密度的联系作了如下的研究:他们选了 18 个载脂蛋白 E2/2 和 E4/4 纯合子的病人和 130 位绝经后妇女;这两组都测了骨密度、血浆甘油三酯、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL),在载脂蛋白 E 纯合子组还测了骨转换标记物。结果显示,在 E2/2 和 E4/4 纯合子之间骨密度和骨重建差异无显著性,绝经期妇女组和载脂蛋白 E 基因型组在腰椎骨密度和胆固醇及甘油三酯浓度之间存在负相关。所以他们得出结论载脂蛋白 E 基因型和骨密度及骨代谢生化标记物之间没有任何联系。血脂浓度和骨密度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。

2 他汀类降脂药与骨形成

他汀类调脂药是 HMG-CoA (三羟基-三甲基-戊二酰辅酶 A) 还原酶抑制剂,竞争性地抑制胆固醇生物合成的限速酶,增加肝细胞 LDL 受体的表达,并能抑制肝细胞合成载脂蛋白 B-100 并减少富含三酰甘油脂蛋白的合成和分泌,因此能显著降低高脂血症患者血浆 LDL 及三酰甘油水平。现在越来越多的试验和临床研究显示他汀类降脂药与骨形成有关。骨转换是由骨形成和骨吸收两种骨重建过程所控制。这两种机制的不平衡将引起骨量丢失而导致骨质疏松,最近的临床资料显示,一些 HMG-CoA 还原酶抑制剂对骨转换有益且可使骨密度增加。因此一些研究试图评价 HMG-CoA 还原酶抑制剂是否与降低骨折有关。虽然使用不同的研究方案,研究不同的人群所得的流行病学研究结果不完全相同,但它们提供了确凿的证据即 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以降低大约 50% 的骨折危险性^[5]。不过要确定这种关联性还需大量随机对照的研究。

降脂药直接还是间接通过降脂作用减少骨质疏松的发病率还存在争议。他汀类降脂药直接有保护骨的作用是不可能的,然而,把他汀类降脂药与降脂

作者单位:210008 江苏省南京大学医学院附属鼓楼医院代谢性骨病防治研究中心

通讯作者:张咏梅, Email: njdxzym@sohu.com

作用分裂开是极其困难的。在所有生物体中,包括啮齿类动物,他汀类降脂药有很强的清除脂质的作用,因此可降低血脂水平。从这些研究中很难区分它们提高骨密度减少骨折是因为降低血脂还是他汀类降脂药的直接作用。有三个观察性研究发现,服用 HMG-CoA 还原酶抑制剂的病人骨折发生率减少,而服用其他降脂药则没有这种作用或这种作用很小^[6]。

3 双磷酸盐的降脂作用

双磷酸盐是近 30 年来发展起来的一类可用于治疗多种代谢性骨病的无机化合物制剂。服用低剂量双磷酸盐时即可抑制骨吸收,最初用于治疗 Paget 骨病,继而用于治疗肿瘤相关性骨溶解和高钙血症,后用于治疗骨质疏松症,疗效确切^[7]。近年来的研究还发现双磷酸盐有降低血脂水平和抑制动脉粥样硬化进展的作用。Ylitalo^[8]研究了依屈膦酸盐、帕米膦酸盐和氯替膦酸盐的作用,发现双磷酸盐可抑制动脉钙化、脂质聚集和纤维化,它们大量聚集在动脉壁上并抑制动脉粥样硬化损害上的巨噬细胞。在巨噬细胞培养液中,双磷酸盐抑制细胞的聚集和低密度脂蛋白胆固醇的降解以及泡沫细胞的形成,而且它们抑制细胞信号传导的各种酶和胆固醇的生物合成。最近发现依屈膦酸盐还可抑制颈动脉壁的增厚。

因为巨噬细胞在动脉粥样硬化的形成过程中起关键性的作用,为此 Ylitalo 等^[9]研究了氯屈膦酸盐在兔子大动脉的动脉粥样硬化发生过程是否抑制巨噬细胞的产生。他们用了免疫组织化学方法,利用特异性抗巨噬细胞抗体显示了在动脉粥样硬化进程中氯屈膦酸盐抑制动脉壁上吞噬胆固醇的巨噬细胞的出现。

含氮的双磷酸盐 (N-BPs), 如阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐能预防绝经后骨质疏松及糖皮质激素诱导的骨质疏松的脊椎和非脊椎骨折。在组织水平它们通过抑制破骨细胞,减少骨转换提高骨密度提高矿化水平^[7]。它们还作用于胆固醇生物合成路径的酶-法尼基双磷酸合成酶,通过抑制破骨细胞中的这种酶,它们干扰牻基化(将脂质连接到调节蛋白上),这个过程可使破骨细胞失活^[10]。

双磷酸盐还有抗氧化作用, dombrecht 等^[11]在体外测定了氯屈膦酸盐,利塞膦酸盐和焦磷酸盐的抗氧化作用和羟基清除作用。所有检测的双磷酸盐

对微粒体的脂质过氧化都有抑制作用,羟基清除力与加入的试剂有关且利塞膦酸盐最强。双磷酸盐抑制微粒体脂质过氧化的过程中铁起很重要的作用,说明在体外双磷酸盐选择性的抗氧化特性是由于它们对铁的螯合作用。

这些研究说明了双磷酸盐具有降低血脂并抑制动脉粥样硬化的作用。

4 动脉粥样硬化和骨质疏松

现在越来越多的证据表明骨质疏松与动脉硬化和血管钙化都有关系。血管钙化和动脉粥样硬化发病机制的关系仍不完全清楚。绝经后骨质疏松的妇女比年龄匹配的对照组妇女更易患心血管疾病,低骨密度或骨质疏松的病人会有高血脂,更严重的动脉硬化,并有中风死亡的危险性。在病人身上同时有血管钙化和骨质疏松的这些共同发现,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。动脉硬化和骨质疏松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的分化。然而,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^[6]。

Cherida 等^[12]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。他们发现在正常大动脉上具有基质 Gla 蛋白的免疫反应、骨钙素和骨唾液蛋白。在正常大动脉和早期动脉粥样硬化的损害上没有骨形态生成蛋白 BMP-2、BMP-4,骨桥素和骨连蛋白。当动脉硬化斑块显示钙化或骨形成时,BMP-2、BMP-4、骨桥素和骨连蛋白被过度调节。两种破骨细胞调节因子护骨素 OPG 和它的配体 OPGL 都同时存在于正常血管壁和早期的动脉硬化损害中,在进展的钙化损害中 OPG 出现在骨组织中,OPGL 只出现在钙沉积处周围的细胞外基质。显示了这些蛋白不仅在破骨细胞生成也在动脉硬化钙化过程中的调节作用。

Choy 等^[13]利用 pQCT 检测四肢外周血管的钙化情况以及研究它与 BMD 的关系。结果表明, 外周血管钙化可能是引起骨质疏松症的一个危险因素。

5 结论

冠心病和骨质疏松的发病可能有相互影响。低骨量和骨质疏松与动脉硬化、血管钙化、血脂异常具有相关性。脂类氧化产物促进了动脉粥样硬化的形成也抑制了成骨细胞的分化。他汀类降脂药不仅可以降低血脂、减轻动脉硬化还可以促进骨形成降低骨质疏松性骨折的发病率。治疗骨质疏松的双膦酸盐具有降低血脂抑制动脉硬化进展的作用。可以看出冠心病和骨质疏松的发生具有一定的相关性, 二者相关性详细内容还需进一步的研究。

【参 考 文 献】

- [1] Nawroth P, Pirzer R, Fohr B, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease—two sides of the same coin? *Med Klin (Munich)*, 2003, 98: 437-446.
- [2] Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly depend on exogenous cholesterol lipoproteins. *Cell Death Differentiation* advance onlinePublication, 12 March 2004, doi: 10.1038/sj.cdd.4401399 (Epub ahead of print)
- [3] 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.
- [4] Stulc T, Ceska R, Horinek A, et al. Hyperlipoproteinemia, the Apo-E genotype and bone density. *Cas Lek Cesk*, 2000, 139: 267-271.
- [5] Schlienger RG, Meier CR. HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture? *Drugs Aging*, 2003, 20: 321-336.
- [6] Farhad Parhami, Alan Garfinkel, Linda L Demer. Role of Lipids in Osteoporosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and vascular Biology*, 2000, 20: 2346-2346.
- [7] 林华, 包丽华, 韩祖斌, 等. 双膦酸盐类药物治骨质疏松症. *中国骨质疏松杂志*, 2004, 10: 77-79.
- [8] Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol*, 2000, 35: 278-296.
- [9] Ylitalo R, Syvala H, Tuohimaa P, et al. Suppression of immunoreactive macrophage in atheromatous lesions of rabbits by clodronate. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 90: 139-143.
- [10] Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*, 2003, 5: 65-74.
- [11] Dombrecht EJ, Cos P, Vanden Berghe D. Selective *in vitro* antioxidant properties of bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314: 675-680.
- [12] Cherida R, Dhore, Jack P. M., et al. Differential expression of bone matrix regulatory protein in human atherosclerotic plaques. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2001, 21: 1998-1998.
- [13] Choy WY, Qin L, Hung VWY, et al. 外周血管钙化是一个引起骨质疏松症的危险因素. 2004 年国际骨质疏松大会会刊, 北京: 85-85.

(收稿日期: 2004-08-01)