

# 骨质疏松与动脉粥样硬化 相关发病机制的研究进展

蔡若男 叶宽萍 金晖

中图分类号: R589.5 R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)10-0789-04

**摘要:** 骨质疏松与动脉粥样硬化是两种多因素退行性疾病, 已成为重要的公共健康问题。两种疾病的发生率随着年龄的增长而增加, 具有相同的危险因素和病理生理机制, 其共同的保护性因素包括基质 Gla 蛋白, Wnts, 雌激素, 和维生素 D/K 等, 而骨桥蛋白, 骨形态发生蛋白, 脂质氧化和炎症反应等参与或加速了二者的共同发病。基于两者相似的发病机制, 改变生活方式, 使用他汀类药物、双膦酸盐、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等药物可同时对骨量丢失和血管疾病起保护作用。

**关键词:** 骨质疏松; 动脉粥样硬化; 动脉钙化

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.10.018

**The development of the mechanism and treatment between osteoporosis and atherosclerosis** CAI Ruonan, YE Kuanping, JIN Hui. Department of Endocrinology, the Affiliated Zhongda Hospital of Medical School, Southeast University, Nanjing 210009, China

**Abstract:** Osteoporosis and atherosclerosis, two multifactorial and degenerative diseases, are major public health problems. These diseases accompany the aging process, sharing common risk factors and several common pathophysiological factors. The protective factors include matrix Gla protein, Wnts, estrogen, as well as vitamin D and K, while osteopontin, bone morphogenic protein, lipid oxidation products and inflammatory process, participate or accelerate these diseases. Changing the life style, using of statins, biphosphonates, ACEI and thiazides based on the biological linkage of the above entities may benefit both bone and vascular.

**Key words:** Osteoporosis; Atherosclerosis; Vascular calcification

骨质疏松与动脉粥样硬化是威胁人类尤其是老年人健康的重要问题, 据我国流行病学调查报道, 50 ~ 60 岁人群骨质疏松症发病率为 21%, 60 ~ 70 岁为 58%, 70 ~ 80 岁为 100%, 而动脉粥样硬化多见于 40 岁以上男性及绝经后女性。近年来发现绝经后妇女在发生骨质疏松的同时还伴有血管的钙化, 认为两者可能存在着密切的联系, 笔者将对二者发病机制中的相关因素进行综述。

## 1 共同保护因素

### 1.1 MGP(matrix Gla protein MGP)

MGP 是体内软骨内骨形成和血管内钙化的重要调节因子, 是矿盐沉积的重要抑制物, 主要表达于骨和血管细胞。MGP 敲除小鼠表现出心动过速、身

材矮小、在 2 个月大时死亡, 最直接的死亡原因是动脉破裂造成的大出血。MGP 敲除小鼠还表现为广泛的血管钙化, 软骨性化生, 这些变化将降低血管的顺应性, 引起血管壁硬化、血管破裂的倾向和血栓形成。MGP 敲除小鼠中肥大的软骨细胞缺如显示生长板上软骨内的骨化缺乏, 导致身材矮小和骨量减少<sup>[1]</sup>。MGP 还可阻断 BMP 功能, 抑制间充质细胞分化为骨原细胞, 缺乏 MGP 的抑制, 血管间充质细胞将分化为骨细胞, 促进血管钙化。

### 1.2 Wnts

年龄增加形成的氧化应激对 Wnt 信号途径的拮抗作用, 可能是骨质疏松、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、高脂血症等发生发展的分子机制。Wnts 是一组高度保守的分泌型蛋白, Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径是最主要的 Wnt 信号途径。Wnts 与 LDL 受体相关蛋白 LRP5、LRP6、突变型蛋白 Fz 等受体复合物结合, 激发细胞内级联反应引起  $\beta$ -连环蛋白的稳定和易位

至细胞核,核内的转录因子 Tcf/Lef 可引起骨发育等的基因表达。

### 1.3 雌激素

骨和冠状动脉都是雌激素的靶器官,雌激素受体分布于成骨细胞、破骨细胞、冠状动脉血管平滑肌细胞。雌激素缺乏引起骨、胸腺、脾等组织器官 IL-7 产生增加,IL-7 可直接抑制成骨细胞而减少骨形成,也可活化 T 细胞通过免疫途径抑制骨形成。雌激素缺乏通过下调抗氧化途径扩大 T 细胞活化和破骨细胞起源,引起活性氧簇 ROS 上调。ROS 的增加刺激抗原提呈和成熟破骨细胞产生 TNF,ROS 与 IFN $\gamma$  联合作用可明显提高抗原提呈,扩大 T 细胞活化,促进破骨细胞因子 TNF 和 RANKL 释放。TNF 可刺激成骨细胞产生 RANKL 和 M-CSF,促进破骨细胞形成,增加骨吸收<sup>[2]</sup>。

ET-1 与 NO 产生系统受损将引起内皮功能紊乱<sup>[3]</sup>。雌激素通过与其受体 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  结合增加 eNOS 表达,有研究显示卵巢切除后给予高剂量维生素 D 和尼古丁诱导动脉钙化的小鼠 8 w 后 ET-1 水平升高,eNOS 蛋白明显下降<sup>[4]</sup>,可见雌激素缺乏破坏 ET-1 和 NO 产生系统间的平衡,是女性骨量丢失和动脉钙化的共同危险因素。

### 1.4 维生素 D

维生素 D 通过其活性形式 1,25(OH) $_2$ D $_3$  抑制松质骨骨转换和骨的活化,降低破骨细胞的活性,增加雌激素缺乏引起的骨质疏松小鼠椎体的骨密度和骨量,含有 BB/tt 基因型的女性与 bb/TT 基因型的女性相比有更高的骨量丢失危险<sup>[5]</sup>。维生素 D 与血管平滑肌细胞和内皮细胞表面的维生素 D 受体 (VDR) 结合,下调增强子结合蛋白 (C/EBP $\beta$ ) mRNA 表达和 C/EBP $\beta$  核蛋白水平,阻断脂肪形成。脂蛋白与巨噬细胞相互作用在泡沫细胞的形成和粥样硬化发生发展中发挥重要作用,维生素 D 可诱导单核-巨噬细胞中脂代谢的改变,抑制 HMG-CoA 还原酶活性,从而防止动脉粥样硬化的发生发展。

### 1.5 维生素 K

维生素 K 是维生素 K 依赖蛋白 VKD 蛋白(如 MGP,骨钙素)羧化的辅助因子,调节谷氨酸羧化后的翻译后加工修饰。VK $_2$  诱导 OPG 表达下降,使 RANKL 水平增加,增强血管壁破骨细胞活性,从而抑制血管钙化。维生素 K 缺乏导致低羧化状态使 MGP 生成减少,减弱 MGP 的抑制动脉钙化作用。维生素 K 对骨代谢的影响存在争议,有研究报道补充 VK $_2$  可明显增加骨矿含量和股骨颈厚度,维持骨强

度,但对 BMD 无影响<sup>[6]</sup>。也有研究显示高剂量 VK $_2$  既不能改善老龄雌鼠抗氧化剂水平低下的现象,也不能刺激骨形成<sup>[7]</sup>。

## 2 相关促发因素

### 2.1 骨桥蛋白(osteoponsin OPN)

OPN 是主要的非胶原骨基质糖蛋白,可与整合素特别是  $\alpha$ v $\beta$ 3 结合。OPN 介导破骨细胞与骨的黏附,增强破骨细胞活性,增加骨量丢失。动脉粥样硬化斑块中可检测到大量 OPN,OPN 的表达增加将激活血管平滑肌细胞中血管紧张素 II 诱导的炎症因子 NF $\kappa$ B 和 AP-1 信号途径,引起动脉粥样硬化的发生发展<sup>[8]</sup>。

### 2.2 骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein BMP)

BMP 属于 TGF- $\beta$  超家族,可促进血管钙化形成,其调节成骨细胞分化和增殖的作用是由细胞内调节器 Smad 介导的,Smad6 缺陷小鼠表现出软骨化生和主动脉骨化。在动脉粥样硬化患者血管组织中可发现 BMP2、Cbfa-1、Runx2 的表达,BMP2 激活成骨细胞分化的关键分子 Cbfa-1/Runx2,促进间充质细胞向成骨细胞分化,诱导血管平滑肌细胞凋亡,造成动脉壁的矿化。BMP2/BMP4 能够上调 Msx2 在血管肌纤维母细胞中的表达,从而促进 Wnt 配体的表达,增强动脉碱性磷酸酶活性,加重动脉钙化<sup>[9]</sup>。

### 2.3 脂质氧化

脂质氧化可促进血管中成骨细胞的分化和矿物质沉积,诱导动脉粥样硬化的发生,在骨组织表现为抑制成骨细胞分化,加剧骨量丢失。在骨质疏松患者骨髓中,骨髓基质细胞在过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )介导下向脂肪细胞分化增加,而抑制其向成骨细胞分化。氧化脂质还可诱导单核细胞集落刺激因子的表达,继而诱导破骨细胞分化,促进骨吸收,降低骨密度。低浓度氧化 LDL 可增加成骨细胞活性,当浓度过高时氧化 LDL 被成骨细胞摄入,降解减少,造成溶酶体膜的损伤,引起成骨细胞凋亡。

### 2.4 炎症性反应

动脉粥样硬化是血清细胞因子增加引起的炎症反应,C 反应蛋白,IL-6、TNF $\alpha$  等可被认为是动脉粥样硬化的危险因素,并与动脉粥样硬化的严重程度直接相关。IL-1、IL-6、TNF $\alpha$  等炎症因子促进破骨细胞前体的增殖和分化,刺激破骨细胞的吸收活性。绝经后女性雌激素缺乏,外周血单核细胞分泌 IL-1、

IL-6、TNF $\alpha$  等炎症因子增加,这些促炎因子通过 RANK/RANKL/OPG 系统调节破骨细胞活性,延长破骨细胞寿命,加剧骨吸收,降低 BMD。IL-1、TNF $\alpha$  还可增加巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的产生,激活破骨细胞,促进破骨细胞分化<sup>[10]</sup>。

3 治疗相关因素

3.1 生活方式的改变

低脂饮食和适度的运动是防治骨质疏松与动脉粥样硬化的基础,长期科学的进行锻炼能维护和提高骨矿密度,增强肌肉力量,提高人体运动平衡能力,减少跌倒的危险性,从而降低因骨质疏松引起的骨折发生率。适当的体力劳动和体育活动对预防肥胖,改善循环系统的功能和调整血脂代谢均有益,也是预防动脉粥样硬化的一项积极措施。

3.2 他汀类药物

他汀类药物通过抑制细胞间黏附因子 ICAM-1 表达,减少动脉粥样硬化斑块中炎症细胞的数量发挥抗炎作用,从而阻止动脉粥样硬化的发生发展<sup>[11]</sup>。他汀类药物还可上调 NOS 的活性,促进其表达而增加成骨细胞系 BMP2 表达,促进骨形成发挥骨保护作用。Lars 等<sup>[12]</sup> 研究显示他汀类药物可降低骨质疏松骨折的危险性,(OR = 0.68,95% CI 为 0.50 ~ 0.93)。

3.3 双膦酸盐

双膦酸盐被广泛应用于骨质疏松治疗和降低骨质疏松性骨折的发生,此外,双膦酸盐能够影响巨噬细胞吞噬致动脉粥样硬化的 LDL 胆固醇和其转化为泡沫细胞的能力,也被用于动脉粥样硬化的预防和治疗。含氮的双膦酸盐通过抑制甲羟戊酸途径中酶的活性,阻止翻译后修饰加工,导致巨噬细胞凋亡,并能够引起 GTP 结合蛋白的下降,使其丧失抑制破骨细胞活性、诱导破骨细胞凋亡、阻断骨吸收的作用。不含氮的双膦酸盐通过非水解 ATP 类似物抑制腺嘌呤核苷酸转移酶,导致线粒体破裂而诱导细胞凋亡和继发的巨噬细胞与破骨细胞坏死<sup>[13]</sup>。也有研究发现双膦酸盐在载脂蛋白 E 无效小鼠中可诱导炎症反应和动脉粥样硬化斑块破裂<sup>[14]</sup>。

3.4 抗高血压药

3.4.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):ACEI 可抑制细胞因子、黏附分子、趋化因子的表达,抑制超敏反应 C 蛋白(hsCRP)活性<sup>[15]</sup>,抑制血管炎症,对动脉粥样硬化患者发挥保护作用。血管紧张素 II 可诱导成骨细胞表达 RANKL 的增加,引起破骨细胞活

化,破骨细胞数量增加<sup>[16]</sup>。ACEI 通过抑制血管紧张素 II 表达,抑制破骨细胞的活化,减少骨吸收,增加血清钙离子浓度而降低 PTH 水平,发挥骨保护作用。Lynn 等<sup>[17]</sup> 对 1958 名男性和 1929 名女性中 ACEI 和 BMD 之间的关系进行横断面研究,结果显示使用 ACEI 的女性股骨颈 BMD 增加,男性股骨颈、髌部、脊椎 BMD 也表现出增加。

3.4.2  $\beta$  受体阻滞剂:成骨细胞表面分布有  $\beta_2$  肾上腺素能受体,交感神经系统通过刺激破骨细胞分化对骨形成发挥负调作用,对骨吸收发挥正调作用。 $\beta$  受体兴奋可降低成骨细胞数量、骨小梁表面骨形成速率、cbfa1 和 I 型胶原的表达,同时也能增加破骨细胞数量和活性,最终导致骨形成与骨吸收的失衡。低剂量的  $\beta$  受体阻滞剂[0.1 mg/(kg·d)]由生长激素-IGF-1 轴介导,可阻止卵巢切除诱导的骨吸收(降低 52% 骨表面的破骨细胞数量, $P = 0.01$ ),且不影响心脏功能<sup>[18]</sup>。Bonnet 等<sup>[19]</sup> 调查结果显示应用  $\beta$  受体阻滞剂者骨折 OR 值为 0.56(95% CI 为 0.30 ~ 0.99),股骨颈 BMD 增加 4.2%,腰 1-4 椎体的 BMD 增加 3.2%,股骨近端皮质骨厚度增加 3.6%,提示  $\beta$  受体阻滞剂可影响 BMD、皮质骨和骨小梁结构,但其降低骨折危险的作用存在争议。

3.4.3 噻嗪类利尿剂:噻嗪类利尿剂通过抑制肾远端小管 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 交换增加肾脏钙的重吸收,减少尿钙排泄而增加血清钙水平,进而导致 PTH 水平降低,减少骨转换发挥骨保护作用。骨组织也表达 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 协同转运蛋白,噻嗪类利尿剂能够直接刺激成骨细胞分化标志 Runx2 和骨桥蛋白 OPN 的产生,诱导成骨细胞分化和骨矿化小结的形成<sup>[20]</sup>。

随着我国人口老龄化进程的加速,将有更多的动脉粥样硬化与骨质疏松患者。两者有一些相似或相同的危险因素和发病机制,包括 MGP、OPN、BMP、脂质氧化、雌激素缺乏、维生素 D/K 缺乏等,在治疗上也存在共同的药物选择,如双膦酸盐、他汀类、抗高血压药物。充分认识这两种疾病,可正确指导我们对这两种疾病的预防和治疗。

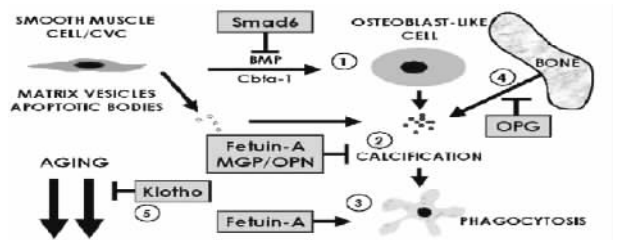


图 1 动脉钙化的可能机制

From Vascular calcification and osteoporosis-from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporos Int. 2007. 18 :251-259.

①平滑肌细胞和钙化的血管细胞向成骨样细胞分化,BMP 和 cbfa-1 可促进此过程,Smad6 抑制该过程。②平滑肌细胞中的基质小泡和凋亡小体形成钙化的起源,fetuin-A、MGP、OPN 可抑制此过程。③fetuin-A 促进巨噬细胞对沉着矿物质的清除。④OPN 通过抑制破骨细胞从骨中释放钙和其他无机物而发挥血管保护作用。⑤Klotho 阻止年龄或年龄相关因素对骨和血管的改变

| 表 1 骨质疏松、动脉粥样硬化潜在的病理生理机制 |                                                                   |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 序号                       | 潜在的病理生理机制                                                         |
| 1                        | 老龄                                                                |
| 2                        | 共同的危险因素(高血压,糖尿病,肾衰,吸烟,体力活动减少)                                     |
| 3                        | 骨和血管相似的矿化过程(Gla 蛋白,骨桥蛋白,BMP-2/TGF-β/Smad6,骨保护素,Wnt 信号,Runx2/Msx2) |
| 4                        | 雌激素缺乏                                                             |
| 5                        | 高半胱氨酸                                                             |
| 6                        | 脂质氧化产物                                                            |
| 7                        | 炎症反应                                                              |
| 8                        | 维生素 D 受体多态性                                                       |
| 9                        | 维生素 K                                                             |

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Hofbauer LC,Brueck CC,Shanahan CM,et al. Vascular calcification and osteoporosis-from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporos Int,2007,18 :251-259.

[ 2 ] Roberto Pacifici. Estrogen deficiency,T cells and bone loss. Cellular Immunology,2008,252 :68-80.

[ 3 ] Ramzy D, Rao V, Tumati LC, et al. Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway. Circulation,2006,114 :1319-1326.

[ 4 ] Jong-Hoon Park, Naomi Omi, Motoyuki Iemitsu, et al. Relationship Between Arterial Calcification and Bone Loss in a New Combined Model Rat by Ovariectomy and Vitamin D3 Plus Nicotine. Calcif Tissue Int,2008,83 :192-201.

[ 5 ] Rapuri PB, Gallagher JC, Knezetic JA, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and the rate of bone loss in elderly women-importance of adjusting for dietary and lifestyle factors. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 89-90 : 503-506.

[ 6 ] Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K<sub>2</sub> supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices

in postmenopausal women. Osteoporos Int,2007,18 :963-972.

[ 7 ] Wataru Sakamoto, Haruo Isomura, Katsutoshi Fujie,et al. The effect of vitamin K<sub>2</sub> on bone metabolism in aged female rats. Osteoporos Int,2005,16 :1604-1610.

[ 8 ] Yin BL,Hao H,Wang YY,et al. Downregulating osteopontin reduces angiotensin II -induced inflammatory activation in vascular smooth muscle cells. Inflamm Res,2009,58 :67-73.

[ 9 ] Shao JS,Ziyad Alaly, Lai CF, et al. Vascular Bmp-Msx2-Wnt Signaling and Oxidative Stress in Arterial Calcification. Ann NY Acad Sci,2007,1117 :40-50.

[10] Gregory R, Mundy MD. Osteoporosis and Inflammation. Nutrition Reviews,2007,(11) :147-151.

[11] James K Liao,Ulrich Laufs. Pleiotropic Effects Of Statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol,2005,45 :89-118.

[12] Lars Rejnmark,Mette Lena Olsen,Soren Paaske Johnsen,et al. Hip fracture risk in statin users-a population-based Danish case-control study. Osteoporos Int,2004,15 :452-458.

[13] Bevilacqua M, Dominguez LJ, Rosini S, et al. Bisphosphonates and atherosclerosis :why? Lupus,2005,14 :773-779.

[14] Shimshi M, Abe E, Fisher EA, et al. Bisphosphonates induce inflammation and rupture of atherosclerotic plaques in apolipoprotein-E null mice. Biochem Biophys Res Commun,2005,328 :790-793.

[15] Mitrovic V,Klein HH,Kreuzer N,et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis. Z Kardiol,2005,94 :336-342.

[16] Shimizu H,Nakagami H,Osako MK,et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. FASEB J,2008,22 (7) :2465-2475.

[17] Lynn H,Kwok T, Wong SYS,et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone,2006,38 :584-588.

[18] Bonnet N,Benhamou CL,Malaval L,et al. Low Dose Beta-Blocker Prevents Ovariectomy-Induced Bone Loss in Rats Without Affecting Heart Functions. J Cell Physiol,2008,217 :819-827.

[19] Bonnet N, Gadois C, McCloskey E, et al. Protective effect of β blockers in postmenopausal women :Influence on fractures, bone density,micro and macroarchitecture. Bone,2007,40 :1209-1216.

[20] Melita M Dvorak, Cyrille De Jousseineau, D Hoeard Carter, et al. Thiazide Diuretics Directly Induce Osteoblast Differentiation and Mineralized Nodule Formation by Interacting with a Sodium Chloride Co-Transporter in Bone. J Am Soc Nephrol,2007,18 :2509-2516.

(收稿日期 :2009-06-02)