

老年骨质疏松和高血压病

陈发秀 尹娟 邱元芝*

江西省人民医院一部 C 区,南昌 300006

中图分类号: R45 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0690-04

摘要: 骨质疏松或骨量减少与高血压病常并存,它们之间的关系日益受到研究者的关注。现在研究提示二者病理生理机制及风险因素有相似性。降血压药和防治骨质疏松的关系也是目前药理学研究的热点之一。笔者就高血压病和骨质疏松的关系进行简要综述。

关键词: 高血压病;骨质疏松

Osteoporosis and hypertension in the elderly

CHEN Faxiu, YIN Juan, QIU Yuanzhi

Department of Cadre Ward, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China

Corresponding author: QIU Yuanzhi, Email: susanqyz@yahoo.com.cn

Abstract: Osteoporosis or osteopenia often co-exists with hypertension. The relationship between them has caused more and more attention. Researches have revealed that they share a similar pathophysiological mechanism and common risk factors. Moreover, the effect of drugs used in the treatment of hypertension on the bone mineral density is a hotspot in the pharmacological study. This paper reviews the relationship between hypertension and osteoporosis.

Key words: Hypertension; Osteoporosis

高血压病与骨质疏松症(osteoporosis, OP)是老年人的常见病、多发病,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。动物实验及流行病学表明原发性高血压病与骨质疏松之间存在相关性^[1,2],高血压病的危险因素如老年及妇女绝经后、血脂异常、氧化应激反应、高同型半胱氨酸血症、嗜烟酒、糖尿病等,都与骨密度降低有关。二者病理生理机制相似,既往研究也发现炎症因子、雌激素下降、脂质氧化、胶原蛋白-I、粘蛋白、维生素 D 代谢异常等在两者的发病中均起作用。本文就近年来有关高血压病与 OP 关系的研究进展综述如下。

1 高血压病与 OP 研究现状

2010 年中国成年人中高血压患病率高达 33.5%,估计患病人数达 3.3 亿,45 万人死于高血压,75 岁以上人群高血压患病率最高,达 72.8%^[3];

2002 年我国的骨质疏松患者(包括骨量减少)8400 万,占总人口的 6.6%,预测到 2025 年患病率可达 13.3%^[4]。

国内外已有研究证实高血压与骨质疏松有相关性。Yang 等^[5]研究发现年龄 50 岁以上妇女高血压组股骨颈 BMD 却明显低于非高血压组(0.79 vs 0.82 g/cm², $P=0.02$),调整骨密度因素后发现高血压是脆性骨折的独立危险因素(HR, 1.49; 95% CI, 1.13 - 1.96)。史大治等^[6]研究 206 例老年男性发现高血压患者骨密度(BMD)低于非高血压患者,且骨质疏松发生率高于非高血压患者。周军等^[7]对 98 例老年骨质疏松骨折进行分析,发现合并高血压病老年患者较容易发生骨质疏松骨折。贺琳等^[8]发现高血压患者的 Ward 三角区 BMD 较非高血压者明显降低。临床研究发现高血压是发生骨折的短期独立风险因素(OR = 1.27, 95% CI: 1.20 - 1.34, 自诊断高血压起 ≤ 3 年)和长期独立风险因素(OR = 1.11, 95% CI: 1.00 - 1.23 自诊断高血压起 > 6 年)^[9];乳制品摄入不足是高血压与骨质疏松共同的危险因素^[10]。

*通讯作者: 邱元芝, Email: susanqyz@yahoo.com.cn

2 高血压病与 OP 相关性机制

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)

RAAS 在高血压的发生发展中起到非常重要的调节作用,其调节因子血管紧张素 I 与 II 同时也是调节破骨细胞骨吸收的因素之一,骨组织中可能存在 RAAS 调节骨吸收^[11,12]。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,刺激成骨细胞增殖。内皮系统是肾素-血管紧张素的靶点,骨微血管的内皮系统释放的 PG 是调节破骨细胞和成骨细胞功能的重要介质。有研究表明,原发性高血压大鼠血管紧张素 II 水平升高易出现股骨 BMD 降低,骨血管痉挛与硬化,股骨头坏死,骨细胞凋亡并显示高骨转换率,破骨细胞活性增加,成骨细胞减少,骨量降低^[13]。

2.2 原发性高血压(EH)

EH 患者的血管内皮细胞、红细胞、淋巴细胞和血小板内 Ca^{2+} 均升高,且 Ca^{2+} 浓度与血压呈正相关,血钙离子下降,尿钙排泄增多,产生负钙平衡,引起钙激素水平改变,导致继发性甲状旁腺素(PTH)分泌增加,促进骨吸收和肠钙吸收增加,动员骨钙释放入血,恢复血钙正常水平,同时骨钙减少,骨密度下降,造成骨质疏松^[13]。

2.3 免疫系统及细胞因子

近期有学者认为,免疫系统激活及细胞因子的改变在高血压、骨质疏松的进展中起重要作用。炎症因子是一类与炎症有关的细胞因子,具有免疫调节作用,参与细胞生长、分化、修复和免疫过程。EH 是一个低炎症状态性疾病,EH 患者白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)明显升高^[14],甚至在 EH 前期状态炎症过程已经开始^[15]。而与骨代谢有关的细胞因子有 IL-1、IL-6、IL-11、TNF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和细胞集落刺激因子等,通过自分泌和旁分泌作用,影响成骨细胞和破骨细胞的分化、增殖和成熟,从而调节了骨质重建^[16]。在系统性炎症引起骨质流失的发病机制中,IL-6 通过诱导 1-磷酸鞘氨醇受体-2 的 mRNA 表达,增加破骨前体细胞(OCPs)的数量,促进骨吸收,加速骨量丢失^[17]。弗雷明汉骨质疏松症研究^[18],通过测定 2915 名弗雷明汉后代群体(1996~2001)的空腹血浆 IL-6、TNF- α , and CRP 水平和 股骨颈、转子、总股骨和脊柱($\text{L}_2\text{-L}_4$)的 BMD,经过多元线性回归分析,在绝经前

妇女中 IL-6 水平与股骨转子的 BMD 相关性为 -0.030, ($P < 0.01$), CRP 与股骨颈、转子的相关性分别为 -0.015, ($P = 0.05$), -0.014 ($P = 0.04$)。提示血浆中这些细胞因子分泌增加,破坏成骨细胞与破骨细胞之间的平衡,使破骨细胞数量增多且活性增强,最终导致骨吸收增加而导致骨质疏松。

2.4 激素水平

高血压引起体内某些激素水平变化,而这种变化可能导致骨质疏松。国内外许多研究^[19,20]就发现 EH 和胰岛素抵抗之间有关联。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors -1, IGF-1)与胰岛素具有结构同源性,是一类具有细胞分化、增殖功能并具有胰岛素样代谢作用的多肽。国内外许多文献均报道,EH 左心室肥厚患者循环血液中的 IGF-1 明显变化。Galderisi 等^[21]对 44 例新诊断 EH 的非糖尿病、冠心病患者的研究发现,IGF-1 不仅与高血压相关,与冠状动脉反流、左心室重构也密切关联。IGF-1 是骨骼中含量最多的生长因子之一,具有促进细胞增殖和分化的功能,能够促进骨基质的合成和矿化,同时抑制骨胶原的降解,IGF-1 的降低增加核因子 κB 受体活化因子配体 mRNA 的表达,促进骨吸收,加速骨量丢失^[22]。由此推断,高血压、骨质疏松和血浆 IGF-1 水平是有关联的。

3 抗高血压药物与骨质疏松

3.1 β -肾上腺素能受体阻滞剂(BBs)与骨质疏松

近年来的研究证明,肾上腺素能神经(交感神经)可调节骨代谢,当交感神经功能降低时,可使骨吸收降低和骨形成的增加。骨和骨髓中存在无髓鞘的感觉神经和交感神经纤维,它们的轴突与骨髓中骨小梁并行,骨小梁表面的成骨细胞和破骨细胞存在神经肽和肾上腺素能受体。实验证明 β -受体激活时可增加小鼠头盖骨成骨细胞或破骨细胞分化因子(RANKL)的表达,它们为强大的源于成骨细胞介导的破骨细胞骨吸收的细胞因子,引起骨髓源的破骨细胞分化,启动骨吸收。肾上腺素还可刺激成骨细胞表达 IL-6 和 IL-11,两者是破骨细胞增殖和分化所需因子。最近一项对 16 个研究(7 个队列和 8 个病例对照研究)进行的荟萃分析^[23],包括了 1,644,570 个受试者,发现使用 BBs 组的骨折风险比对照组明显降低(16 studies, 合并 $\text{RR} = 0.86$, 95% CI 0.78-0.93; $I(2) = 87\%$);男女髋部骨折风险也明显降低(女:合并 $\text{RR} = 0.86$, 95% CI 0.80-0.91; $I(2) = 1\%$ and 男:合并 $\text{RR} = 0.80$, 95% CI 0.71 -

0.90; $I(2) = 0\%$); 而使用 β_1 -受体阻断剂比使用非选择性 β -受体阻断剂减低骨折风险更好(合并 $RR = 0.82$, $95\% CI = 0.69 - 0.97$)。由此表明, BBs 能降低骨折的风险性, 这种风险性减少可能与 β_1 -受体阻断有关。因此, 对于高血压病伴骨密度降低的患者可用 β -受体阻断剂预防骨折。

3.2 噻嗪类利尿药与骨质疏松

比 β -受体阻断剂更早, 人们已认识到噻嗪类利尿药可减少尿钙的排出, 预防骨量丢失。在通常的抗高血压剂量即可保持腕、肘、跟、髌部及脊椎等部位的骨矿化, 减少骨量丢失和增加骨密度。Arrabal-Polo 等^[24]对骨量减少及骨质疏松症、高钙尿和重复肾钙结石病患者进行 3 年的研究, 实验组使用阿仑膦酸钠和氢氯噻嗪, 对照组使用阿仑膦酸钠, 发现治疗 2 年后两组的 BMD 均增加, 但实验组增加更明显 ($P < 0.05$)。荟萃分析显示^[25], HCT 使用使骨折的风险降低了 24%, 合并 $RR 0.76$ ($95\% CI 0.64 - 0.89$; $P = 0.0009$)。HCT 服用者见尿钙排出减少, 血骨转换指标减少, 伴随骨密度增加, 故认为噻嗪类利尿剂可促进钙的代谢平衡, 维持骨密度, 对骨有保护作用。但有研究^[26]发现启动 HCT 治疗后短期内 (8-14d) 可使急性骨折风险暂时性升高 ($OR = 2.2$; $95\% CI, 1.2, 3.9$)。也有学者提出 HCT 对绝经期妇女伴有肾性钙漏现象者才有效, 对于有正常血压的女性或男性, 且他们有充足钙摄入, 没有肾钙漏现象, HCT 并没有骨保护作用。

噻嗪类利尿药对骨代谢作用虽明显, 但在推荐用于临床防治骨质疏松时必须考虑到用药对象的选择、剂量和时程。有研究^[27]就显示利尿剂使用导致的低钠血症可加重骨质疏松性骨折风险。HCT 可能不应只是单独应用, 联合应用对于防治骨质疏松可能有好处。HCT 的骨代谢作用机制仍需进一步深入研究, 以指导临床用药。

3.3 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 与骨质疏松

大家已知道, 血管紧张素 I 与 II 与骨质疏松发生密切相关, 血管紧张素 II 激动过氧化物酶体增殖物激动剂受体 (PPAR γ), 使骨吸收增加而骨形成减少^[28]。ACEI、ARB 可使血管紧张素 II 水平下降, 从而使骨密度增加, 但临床研究观察未取得同样的结果。Kwok 等^[29]对 65 岁以上男性骨质疏松性骨折 5995 美国人进行前瞻性队列研究, 平均随访 4.6 年, 发现使用 ACEI 可使其 BMD 降低 $0.004 g/cm^2$ ($P < 0.05$), 使全髋关节和转子的骨质流失明显增

加, 而 ARB 使用与骨质流失无统计学意义。

3.4 钙拮抗剂 (CCB) 与骨质疏松

CCB 通过减少细胞内钙浓度来降低血压, 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。还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^[30,31]。1,25-羟化醇通过钙介导 cAMP 途径调节成骨细胞功能。IGF-I、表皮生长因子、内皮素-1 与骨保护素 (OPG) 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 NO 可调节血管平滑肌功能, 同时增加骨髓基质细胞 OPG 的分泌, 抑制破骨细胞的生成^[32]。日本对 2 型糖尿病的绝经后妇女调查发现, 合并有高血压患者骨折发生率高达 34%, 在校正年龄、体重指数、血浆肌酐值等因素后, 高血压患者脊柱骨折风险增高 ($OR 4.05$, $P = 0.0047$), 非脊柱骨折风险不增加, 而 CCB 治疗均增加脊柱骨折和非脊柱骨折的风险 ($OR 2.33$, $P = 0.0320$; $OR 2.95$, $P = 0.0150$)^[33]。因此, 钙拮抗剂特别是 L-型电压依赖性 Ca^{2+} 通道抑制剂, 可能对骨质疏松是一种负面的影响, 对长期应用 Ca^{2+} 通道抑制剂的病人, 需要高度注意骨折风险。

目前的研究结果表明高血压病与 OP 的有密切相关性, 两者的发生、发展及相互作用受到多种因素调控, 需要进一步研究以明确两者之间的关联, 并了解相同或相似的危险因子之间的相互作用。为研制同时治疗高血压病与骨质疏松的药物提供实验依据, 给我们提供新的思路和方法, 这也将是今后研究的热点之一。

【参考文献】

- [1] Yazici S, Yazici M, Korkmaz U, et al. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(2):264-270.
- [2] Llic K, Obradovic N, Vujasinovic N, et al. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92(3):217-227.
- [3] 李镛冲, 王丽敏, 姜勇, 等. 2010 年中国成人高血压患病情况[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(5):409-413.
Li YC, Wang LM, Jiang Y, et al. Prevalence of hypertension among Chinese adults in 2010[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(5):409-413.
- [4] 程永福, 叶山东. 原发性骨质疏松的流行状况及其危险因素[J]. 安徽医学, 2002, 23(2):1-3.
Cheng YF, Ye SD. The prevalence and risk factors of primary osteoporosis[J]. Anhui Medical Journal, 2002, 23(2):1-3.
- [5] Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study[J].

- Osteoporosis International, 2014, 25(1):97-103.
- [6] 史大治, 王曦云, 宋成伟. 中老年男性高血压病与骨质疏松的关系[J]. 中国实用医药, 2012, 7(18):55-56.
- Shi DZ, Wang XY, Song CW. The relationship between the hypertetion and osteoporosis in middle aged male [J]. China Practical Medicine, 2012, 7(18):55-56.
- [7] 周军, 苑福升, 冯晰民, 等. 沈阳市区老年骨质疏松骨折患者常见易患因素分析[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(3):67.
- Zhou J, Yan FS, Feng XM, et al. Shenyang city common susceptible factors in elderly patients with osteoporosis fracture analysis[J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2013, 11(3):67.
- [8] 贺琳, 徐浩, 黄力. 高血压与骨质疏松相关性的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(7):611-613.
- He L, Xu H, Huang L. The research progress of hypertension and osteoporosis correlation [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2009, 28(7):611-613.
- [9] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures[J]. Calcif Tissue Int, 2009, 84(2):103-111.
- [10] Massimo Varenna, Manara M, Galli L, et al. The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake[J]. Calcified Tissue Internationa, 2013, 93(1):86-92.
- [11] Crowley SD, Song YS, Sprung G, et al. A role for angiotensin II type 1 receptors on bone marrow-derived cells in the pathogenesis of angiotensin II-dependent hypertension [J]. Hypertension, 2010, 55(1):99-108.
- [12] Nakagami H, Morishita R. Hypertension and osteoporosis [J]. Clinical Calcium, 2013, 23(4):497-503.
- [13] Inoue T, Moriya A, Goto K, et al. What is the difference of bone growth in SHR and SD rats [J]? Clin Exp Pharmacol Physiol suppl, 1995, S:242-243.
- [14] Saitoh S. Hypertension [J]. Nihon Rinsho Clinical Journal of Japan, 2013, 71(2):281-285.
- [15] Celik T, Yuksel UC, Demirkol S, et al. Relationship between increased systemic inflammation and impaired aortic elasticity in young patients with prehypertension [J]. Blood Pressure Monitoring, 2011, 16(2):55-61.
- [16] Ozmen B, Kirmaz C, Aydin K, et al. Influence of the selective oestrogen receptor modulator (raloxifene hydrochloride) on IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and bone turnover markers in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Eur Cytokine Netw, 2007, 18(3):148-153.
- [17] Tanaka K, Hashizume M, Mihara M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents systemic bone mass loss via reducing the number of osteoclast precursors in bone marrow in a collagen-induced arthritis model [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2014, 175(2):172-180.
- [18] Todd R, Sponholtz MPH, Zhang XC, et al. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a community-based cohort of men and women: The Framingham Osteoporosis Study [J]. Arthritis Care & Research, 2013, 24. [Epub ahead of print]
- [19] Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, et al. Serum insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease [J]. Lancet, 1966, 1(7451):1336-1337.
- [20] Ritika Singla, Ashutosh Goyal, Gurdeep K Bedi, et al. Study of serum insulin levels in patients of euglycemic essential hypertension: a cross sectional study in North Indian population [J]. Diabetes and Metabolic Syndrome, 2013, 7(4):202-205.
- [21] Galderisi M, Caso P, Cicala S, et al. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-I levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension [J]. Am J Hypertens, 2002, 15(9):766-772.
- [22] Bonucci E, Ballanti P. Osteoporosis—bone remodeling and animal models [J]. Toxicologic Pathology, 2014, 42(1):45-48.
- [23] Toulis KA, Hemming K, Stergianos S, et al. β -adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects [J]. Osteoporosis International, 2014, 25(1):121-129.
- [24] Miguel Angel Arrabal-Polo, Salvador Arias-Santiago, Tomas de Haro-Muñoz, et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis [J]. Urology (Ridgewood), 2013, 81(4):731-737.
- [25] Guiming Zang. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis [J]. The Journal of International Medical Research, 2013, 41(5):1408-1417.
- [26] Berry SD, Zhu Y, Choi H, et al. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture [J]. Osteoporosis International, 2013, 24(2):689-695.
- [27] Arampatzis S, Gaetke LM, Funk GC, et al. Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department [J]. Maturitas, 2013, 75(1):81-86.
- [28] Hironori Nakagami, Mariana Kiomy Osako, Ryuichi Morishita. Potential effect of angiotensin II receptor blockade in adipose tissue and bone [J]. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19(17):3049-3053.
- [29] Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men [J]? Osteoporosis International, 2012, 23(8):2159-2167.
- [30] A Long Sae Mi Noh, Hyojung Park, Ting Zheng, et al. L-type Ca^{2+} channel agonist inhibits RANKL-induced osteoclast formation via NFATc1 downregulation [J]. Life Sciences, 2011, 89(5-6):159-164.
- [31] Hideo Shimizu, Hironori Nakagami, Natsuki Yasumasa, et al. Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel [J]. Hypertension Research, 2012, 35(1):77-81.
- [32] Uzui H, Morishita T, Nakano A, et al. Effects of Combination Therapy With Olmesartan and Azelnidipine on Serum Osteoprotegerin in Patients With Hypertension [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(1):5-13.
- [33] Takaoka S, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. Fracture risk is increased by the complication of hypertension and treatment with calcium channel blockers in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Metab, 2013, 31(1):102-107.

老年骨质疏松和高血压病

作者: [陈发秀](#), [尹绢](#), [邱元芝](#), [CHEN Faxiu](#), [YIN Juan](#), [QIU Yuanzhi](#)
作者单位: [江西省人民医院一部C区, 南昌, 300006](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406024.aspx