

· 论著 ·

老年人血清骨硬化蛋白与冠心病及骨质疏松的相关性研究

贺无恙 陈庆伟* 柯大智 李桂琼 陈靖

重庆医科大学附属第二医院老年病科, 重庆 400010

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0745-06

摘要: **目的** 探讨老年人血清骨硬化蛋白水平与冠心病及骨质疏松的相关性。**方法** 入选重庆医科大学附属第二医院老年心血管科 2014 年 10 月至 2015 年 10 月因胸痛待查入院行冠状动脉造影的老年患者 313 例, 其中诊断为冠心病的患者 163 例, 非冠心病患者 150 例, 取术前空腹静脉血用 ELISA 法测定血清骨硬化蛋白水平, 同时测定骨密度及血脂、骨转换标志物等生化指标。采用多因素 logistic 回归模型分析骨硬化蛋白水平与冠心病发生的相关性, 用多元线性回归分析影响骨硬化蛋白水平的相关因素。**结果** ①老年冠心病组骨硬化蛋白水平显著低于非冠心病组 [$(178.035 \pm 0.636) \text{ pg/mL}$ vs $(180.576 \pm 0.608) \text{ pg/mL}$, $P < 0.05$]; ②多因素 logistic 回归提示老年患者骨硬化蛋白与冠心病发生负相关 ($OR = 0.865$, $P = 0.018$), 其中骨质疏松患者骨硬化蛋白水平升高可降低罹患冠心病的风险 ($OR = 0.767$, $P = 0.007$), 非骨质疏松患者骨硬化蛋白与冠心病无相关性 ($P > 0.05$); ③多元线性回归提示骨硬化蛋白水平与腰椎骨密度 ($\beta = 0.224$, $P < 0.05$)、I 型胶原氨基端延长肽 ($\beta = 0.161$, $P < 0.05$)、年龄 ($\beta = -0.162$, $P < 0.05$) 显著相关。**结论** 血清骨硬化蛋白与老年患者尤其是合并骨质疏松的老年患者冠心病发生密切相关, 并可能在骨-血管轴中发挥信使作用。

关键词: 骨硬化蛋白; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 骨质疏松

The relationship among serum sclerostin, coronary atherosclerotic heart disease, and osteoporosis in the elderly

HE Wuyang, CHEN Qingwei*, KE Dazhi, LI Guiqiong, CHEN Jin

Department of Geriatric, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: CHEN Qingwei, Email: chenqwcq@163.com

Abstract: **Objective** To assess the relationship among serum sclerostin, coronary atherosclerotic heart disease (CHD), and osteoporosis. **Methods** Three hundred and thirteen elder patients who underwent coronary angiography (CA) were involved in the cross-sectional study, including 163 subjects in CHD group and 150 subjects in non-CHD group. Serum sclerostin concentration was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit. Bone mineral density (BMD), serum lipid, and bone turnover markers were also detected. The correlation between sclerostin and CHD was analyzed using multiple logistic regression method. The influential factors of sclerostin were also analyzed. **Results** (1) Serum sclerostin concentration were lower in elder patients in CHD group than that in non-CHD group ($178.035 \pm 0.636 \text{ pg/mL}$ vs. $180.576 \pm 0.608 \text{ pg/mL}$, $P < 0.05$). (2) Multiple logistic regression analysis showed that sclerostin as negatively correlated with the occurrence of CHD in the elderly ($OR = 0.865$, $P = 0.018$). Elevation of sclerostin was associated with low risk of CHD in osteoporotic patients ($OR = 0.767$, $P = 0.007$). Sclerostin was not associated with CHD in non-CHD group ($P > 0.05$). (3) In the multiple regression analysis, sclerostin was significantly associated with BMD ($\beta = 0.224$, $P < 0.05$), PINP ($\beta = 0.161$, $P < 0.05$), and age ($\beta = -0.162$, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum sclerostin is closely associated with CHD in the elderly, especially in the elder patients with osteoporosis. It may play a major modulator role in the bone-vessel-axis.

Key words: Sclerostin; Coronary atherosclerotic heart disease; Osteoporosis

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271262); 重庆市科委社会民生项目(cstc2016shmszx130036); 重庆市渝中区科委项目(20120220)

* 通讯作者: 陈庆伟, Email: chenqwcq@163.com

我国冠心病发生率呈逐年升高的趋势, 已成为威胁老年人健康的重大问题。现有研究表明骨质疏松患者罹患冠心病的风险增高^[1,2], 提示骨代谢与

动脉粥样硬化并非相互独立的过程。骨组织与血管间由炎症反应、氧化应激反应及细胞、激素构成的信号通路等紧密联系,而这种联系被称为“骨-血管轴”^[3]。血管是人体第二大钙化结构,动脉钙化过程中骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)等骨相关蛋白在血管壁的表达^[4],提示血管平滑肌细胞表型可能向成骨细胞或成软骨细胞转化,并发生与骨组织相似的矿化、成骨,其中骨硬化蛋白在“骨-血管”轴中的作用逐渐成为研究热点。目前国内外罕有报道骨硬化蛋白与冠心病的关系,本研究以老年患者(尤其是合并骨质疏松的患者)为研究对象,探讨血清骨硬化蛋白水平与冠心病的相关性,以期对骨质疏松及冠心病的防治提供新思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象

入选重庆医科大学附属第二医院老年心血管病科2014年10月至2015年10月因胸痛待查入院行冠状动脉造影的老年患者313例,年龄在60~91岁,平均年龄 75.1 ± 9.1 岁。其中男性患者132例(42.2%),平均年龄 74.8 ± 9.1 岁;女性患者181例(57.8%),平均年龄 75.5 ± 9.2 岁。根据冠状动脉造影结果(左冠状动脉主干、前降支、回旋支、右冠状动脉及其主要分支至少1支狭窄程度 $\geq 50\%$ 诊断冠心病)将研究对象分为冠心病组(CHD组, $n = 163$)及非冠心病组(非CHD组, $n = 150$)。排除标准:①严重感染、创伤及肝功能不全、严重慢性肾脏病(CKD3~5期)、甲状腺功能异常、恶性肿瘤等引起继发性骨质疏松的病因;②近期(6个月内)服用钙剂、维生素D等抗骨质疏松药物,甲状腺激素、噻唑烷二酮、噻嗪类、皮质醇等影响骨代谢的药物。本研究获得重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 一般资料

采用问卷法收集性别、年龄、吸烟史、饮酒史、疾病史、服药情况等一般资料,记录患者入院时体重指数(BMI),行24 h动态血压检测记取入院当天全日平均收缩压及舒张压。

1.3 血液生化指标

所有患者行冠状动脉造影术前采集空腹静脉血,以3 500 r/min转速离心15 min后取上层血清放入 -80°C 冰箱内待测,采用美国R&D SYSTEMS公司试剂盒(编号DY1406),通过酶联免疫吸附法

(ELISA)检测样本中骨硬化蛋白(SOST)的水平。另测定血液生化指标包括:血清肌酐(Scr)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等冠心病危险因素;以及血钙(Ca^{2+})、血磷(P)、甲状旁腺激素(PTH)、25-羟基维生素 D_3 (25(OH) VitD)、骨型碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原氨基端延长肽(PINP)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨钙素N端片段(N-MID)等骨转换标志物。

1.4 骨密度测定

采用美国Lunar双能X线骨密度仪测量患者左侧股骨近端(femoral neck, FN)骨密度(BMD)(取股骨颈、粗隆、Ward三角区BMD平均值)、T值以及腰椎(lumber spine, LS) BMD(取 $\text{L}_1 \sim \text{L}_4$ 椎体BMD平均值)、T值。根据WHO推荐的骨质疏松诊断标准,将 $T \leq -2.5$ 或 $-2.5 < T < -1$ 且有一处或多处脆性骨折定义为骨质疏松(OP)患者,将 $T > -2.5$ 且未发生脆性骨折定义为非骨质疏松(非OP)患者。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0系统软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,采用协方差分析(ANCOVA)校正其他指标对结果的影响,估算值用估算边际平均值 $\pm$ 标准误差(SE)表示;计数资料组间率的比较用 χ^2 检验。通过逐步多元线性回归分析影响骨硬化蛋白的相关因素。采用多因素logistic回归分析冠心病的独立危险因素,其中 $P < 0.05$ 为进入标准, $P < 0.1$ 为排除标准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组骨硬化蛋白水平

纳入本研究的313例老年患者中,冠心病组较非冠心病组的年龄($P < 0.01$)、TC($P < 0.05$)、舒张压($P < 0.05$)均升高,骨硬化蛋白、HDL-C水平降低(均 $P < 0.01$),男性比例、糖尿病患病率、高血压患病率、骨质疏松患病率、Scr、HbA1c及 Ca^{2+} 、P、25(OH) VitD、PTH、PINP、 β -CTX、N-MID等骨转换标志物组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1)。在校正年龄、骨密度、骨转换标志物等因素影响后,冠心病组骨硬化蛋白水平仍低于非冠心病组[(178.0 ± 0.6) pg/mL vs (180.6 ± 0.6) pg/mL, $P < 0.05$]。

表 1 冠心病组与非冠心病组临床基线特征
Table 1 Baseline characteristics in CHD group and non-CHD group

项目 Characteristic	CHD 组 CHD group (n = 163)	非 CHD 组 non-CHD group (n = 150)	P 值
年龄(岁) Age(y)	77.1 ± 8.3	73.2 ± 9.4	<0.01
男性[例(%)] Male(%)	73(44.8)	70(46.7)	0.739
吸烟[例(%)] Smokers(%)	83(50.9)	70(46.7)	0.452
饮酒[例(%)] Alcohol(%)	90(55.2)	84(56.0)	0.889
糖尿病[例(%)] Diabetes(%)	88(54.0)	70(46.7)	0.362
骨质疏松[例(%)] Osteoporosis(%)	93(57.1)	70(46.7)	0.066
高血压[例(%)] Hypertention(%)	103(63.2)	80(53.3)	0.077
收缩压(mmHg) Systolic pressure(mmHg)	129.1 ± 17.9	125.7 ± 13.8	0.184
舒张压(mmHg) Diastolic pressure(mmHg)	75.2 ± 8.6	71.9 ± 10.9	0.036
BMI(kg/m ²)	23.4 ± 3.5	22.9 ± 3.2	0.351
SCr(μmol/L)	79.0 ± 35.5	75.8 ± 25.1	0.540
HbA1c(%)	6.5 ± 1.0	6.3 ± 1.1	0.150
TG(mmol/L)	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.8	0.505
TC(mmol/L)	4.9 ± 1.0	4.5 ± 1.1	0.018
LDL-C(mmol/L)	2.7 ± 0.9	2.5 ± 0.8	0.126
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	<0.01
hs-CRP(mg/L)	13.9 ± 36.3	9.5 ± 27.1	0.380
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.9	0.775
P(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.215
PTH(pg/mL)	48.7 ± 33.6	48.0 ± 32.1	0.900
CT(pg/mL)	2.0 ± 1.3	2.4 ± 2.3	0.161
25(OH) VitD (ng/mL)	18.0 ± 13.0	18.2 ± 14.0	0.921
BALP(μg/L)	10.4 ± 4.1	10.4 ± 4.0	0.994
PINP(μg/L)	41.3 ± 22.5	44.4 ± 22.4	0.387
β-CTX(μg/L)	0.4 ± 0.2	0.8 ± 2.8	0.207
N-MID (μg/L)	17.4 ± 7.9	19.8 ± 12.7	0.143
骨硬化蛋白(pg/mL)	178.3 ± 6.3	180.4 ± 3.8	<0.01
Sclerostin(pg/mL)			
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.69 ± 0.2	0.74 ± 0.2	0.084
BMD FN(g/cm ²)			
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.95 ± 0.2	0.96 ± 0.2	0.776
BMD LS(g/cm ²)			

注:SCr:血清肌酐,HbA1c:糖化血红蛋白,TG:甘油三酯,TC:总胆固醇,HDL-c:高密度脂蛋白胆固醇,LDL-c:低密度脂蛋白胆固醇, Ca²⁺:血钙,P:血磷,PTH:血清甲状旁腺激素,CT:降钙素,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白,25(OH) VitD:25-羟基维生素 D,BALP:骨型碱性磷酸酶,PINP:总 I 型胶原,β-CTX:I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列,N-MID:骨钙素 N 端片段;表 2、3、4 同此。

Note: Scr, serum creatine; HbA1c, glyated hemoglobin; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CT, calcitonin; 25(OH) VitD, 25-Hydroxyvitamin D; BALP, bone alkaline phosphatase; PINP, propeptide of type I procollagen; β-CTX, C-terminal cross-linked telopeptide; N-MID, N-MID osteocalcin; hs-CRP, hypersensitive C-reactive protein. (the same as Table2,3,4).

2.2 骨质疏松患者与非骨质疏松患者骨硬化蛋白水平
将研究对象分为骨质疏松患者与非骨质疏松患者后,骨质疏松患者较非骨质疏松患者 BMI($P < 0.01$)、HDL-C($P < 0.05$)、BALP($P < 0.01$)、PINP($P < 0.01$)、N-MID($P < 0.01$)水平及冠心病患病率($P < 0.05$)升高,CT($P < 0.05$)、骨硬化蛋白($P < 0.05$)、腰椎骨密度($P < 0.01$)、股骨颈骨密度($P < 0.01$)降低(表 2)。骨质疏松患者中冠心病组(OP + CHD)骨硬化蛋白水平显著低于非冠心病组(OP + 非 CHD[(177.4 ± 7.1)pg/mLvs(180.1 ± 3.4)pg/mL, $P = 0.018$]。非骨质疏松患者中冠心病组(非 OP + CHD)骨硬化蛋白水平与非冠心病组(非 OP + 非 CHD)无明显差异($P > 0.05$)(图 1)。

表 2 骨质疏松患者与非骨质疏松患者临床基线特征
Table 2 Baseline characteristics in OP patients and non-OP patients

项目 Characteristic	OP 患者 OP patients (n = 163)	非 OP 患者 Non-OP patients (n = 150)	P 值
年龄(岁) Age(y)	76.0 ± 9.0	73.5 ± 9.2	0.094
男性[例(%)] Male(%)	75(46.0)	68(45.3)	0.904
吸烟[例(%)] Smokers(%)	84(51.5)	69(46.0)	0.328
饮酒[例(%)] Alcohol(%)	92(56.4)	82(54.7)	0.752
糖尿病[例(%)] Diabetes(%)	85(52.1)	73(48.7)	0.538
冠心病[例(%)] CHD(%)	99(60.7)	74(49.3)	0.043
高血压[例(%)] Hypertention(%)	99(60.7)	84(56.0)	0.396
收缩压(mmHg) Systolic pressure(mmHg)	127.9 ± 17.4	126.8 ± 13.5	0.682
舒张压(mmHg) Diastolic pressure(mmHg)	73.4 ± 10.7	74.0 ± 8.1	0.670
BMI(kg/m ²)	23.9 ± 3.6	22.0 ± 2.6	<0.01
SCr(μmol/L)	72.8 ± 32.4	74.9 ± 30.5	0.119
HbA1c(%)	6.3 ± 1.0	6.6 ± 1.2	0.108
TG(mmol/L)	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.7	0.956
TC(mmol/L)	4.8 ± 1.1	4.5 ± 1.0	0.084
LDL-C(mmol/L)	2.6 ± 0.9	2.6 ± 0.7	0.875
HDL-C(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.021
hs-CRP(mg/L)	11.7 ± 27.8	11.3 ± 37.5	0.926
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.8 ± 0.4	1.9 ± 0.3	0.215
P(mmol/L)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.4	0.305
PTH(pg/mL)	48.6 ± 37.2	47.8 ± 24.0	0.873
CT(pg/mL)	1.9 ± 1.1	2.7 ± 2.6	0.016
25(OH) VitD (ng/mL)	19.2 ± 13.3	16.2 ± 13.5	0.156
BALP(μg/L)	11.1 ± 4.4	9.3 ± 3.2	<0.01
PINP(μg/L)	47.0 ± 26.3	36.4 ± 11.8	<0.01
β-CTX(μg/L)	0.7 ± 2.6	0.4 ± 0.1	0.323
N-MID (μg/L)	20.5 ± 12.6	15.7 ± 5.6	<0.01
骨硬化蛋白(pg/mL)	178.8 ± 5.8	180.5 ± 3.9	0.038
Sclerostin(pg/mL)			
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	<0.01
BMD FN(g/cm ²)			
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.2	<0.01
BMD LS(g/cm ²)			

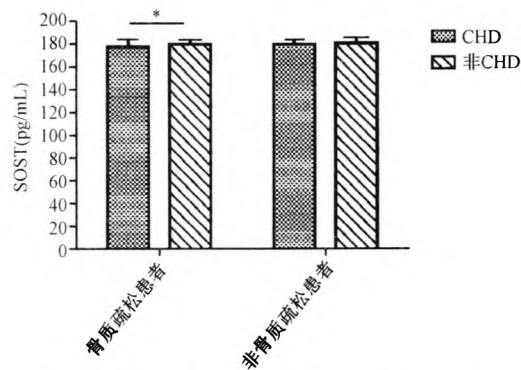


图 1 骨质疏松及非骨质疏松患者中 CHD 组与非 CHD 组骨硬化蛋白水平 (* $P < 0.05$)

Fig. 1 Comparison of serum concentrations of sclerostin between patients in CHD group and in non-CHD group with or without osteoporosis (* $P < 0.05$)

2.3 骨硬化蛋白与冠心病关系

以有无 CHD 作为因变量,将骨硬化蛋白、年龄、性别、舒张压、hs-CRP、Scr、HbA1c、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、股骨颈骨密度、腰椎骨密度等作为自变量纳入多因素 logistic 回归,针对全体研究对象的多因素 logistic 回归提示骨硬化蛋白 ($OR = 0.859$, $95\% CI 0.767 \sim 0.945$, $P < 0.05$)、HDL-C ($OR = 0.200$, $95\% CI 0.034 \sim 0.482$, $P < 0.05$) 均与 CHD 发生密切相关;对骨质疏松人群作 logistic 回归提示,骨硬化蛋白 ($OR = 0.767$, $95\% CI 0.603 \sim 0.898$, $P < 0.01$)、HbA1c ($OR = 2.183$, $95\% CI 1.121 \sim 4.254$, $P < 0.05$) 与 CHD 显著相关,骨硬化蛋白水平升高可降低骨质疏松患者罹患 CHD 的风险;以非骨质疏松人群为研究对象的 logistic 回归中,舒张压 ($OR = 0.867$, $95\% CI 0.823 \sim 0.983$, $P < 0.05$) 与 CHD 相关,而骨硬化蛋白与 CHD 无相关关系 ($P > 0.05$) (表 3)。

2.4 影响骨硬化蛋白的相关因素分析

以骨硬化蛋白为因变量,将年龄、性别、BMI、HbA1c、Scr、骨密度、骨转换标志物等作为自变量纳入多元线性回归模型。其中血清骨硬化蛋白水平与年龄 ($\beta = -0.162$, $P < 0.05$) 呈负相关,与腰椎骨密度 ($\beta = 0.224$, $P < 0.01$)、PINP ($\beta = 0.161$, $P < 0.05$) 呈正相关 (表 4)。

3 讨论

动脉钙化作为动脉粥样硬化的特征性病变,对动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险有预测

表 3 CHD 独立影响因素的多因素 logistic 回归

Table 3 Independent factors of CHD in multivariate analysis

因素 Variable	OR 值 OR	95% CI	P 值 P value
全体研究对象 All subjects ($n = 313$)			
SOST	0.859	0.767 ~ 0.945	0.015
HDL-C	0.200	0.034 ~ 0.482	0.033
骨质疏松人群 OP patients ($n = 163$)			
SOST	0.767	0.603 ~ 0.898	<0.01
HbA1c	2.183	1.121 ~ 4.254	0.022
非骨质疏松人群 non-OP patients ($n = 150$)			
舒张压 Diastolic pressure	0.867	0.823 ~ 0.983	0.038

表 4 影响骨硬化蛋白的相关因素分析

Table 4 Correlation analysis between sclerostin and clinical indexes

变量 Variable	β 值 β value	t 值 t value	P 值 P value
年龄 Age	-0.162	-2.094	0.038
男性 Male	0.020	0.242	0.809
BMI	-0.059	-0.730	0.467
腰椎骨密度 BMD LS	0.224	2.807	<0.01
股骨颈骨密度 BMD FN	0.029	0.362	0.718
PINP	0.161	2.015	0.046
N-MID	-0.109	-1.359	0.176
β -CTX	0.049	0.607	0.545
25(OH) VitD	0.032	0.398	0.698
CT	0.071	0.876	0.382
PTH	-0.063	-0.777	0.438
BALP	-0.022	-0.273	0.785
HbA1c	0.015	1.301	0.195
Scr	-0.030	-0.373	0.710
TC	-0.043	-0.537	0.592

作用^[5]。现“钙化矛盾”(即同时合并骨量丢失及动脉钙化)现象已得到研究者的广泛关注,经典 Wnt 信号通路被认为是其中重要的调控机制。骨硬化蛋白主要通过与其受体低密度脂蛋白相关蛋白复合受体 4/5/6 (LRP4/5/6) 结合以抑制经典 Wnt 通路,从而调节骨形成。研究发现 LRP5/6 基因的错义突变与骨质疏松及早期冠心病发生均相关^[6], Kuipers 等^[7]揭示循环骨硬化蛋白水平与冠状动脉钙化呈

正相关,然而 Morales 等^[8]报道了两者间负相关的关系。以上研究提示骨硬化蛋白参与骨量丢失-动脉粥样硬化这一动态过程,但其作用机制尚不明确,循环骨硬化蛋白究竟是动脉粥样硬化的危险因素或保护因素仍存争议。

本研究结果显示在校正年龄、骨转换标志物、骨密度等影响因素后,老年 CHD 组血清骨硬化蛋白水平显著低于非 CHD 组,这提示老年人群血清骨硬化蛋白水平降低可能是促进冠心病的内在致病因素。与本研究结果一致,多项队列研究表明循环骨硬化蛋白水平降低可升高慢性肾病患者心血管事件风险及心血管死亡率^[9,10]。离体研究发现动脉钙化过程中,骨硬化蛋白在血管平滑肌细胞表达上调^[4],提示血清骨硬化蛋白水平下降可能影响血管壁骨硬化蛋白的表达,其机制与血管壁的经典 WNT 通路反馈性激活,促使血管壁的祖细胞(如血管平滑肌细胞、周细胞等)表型发生类骨转化有关^[11]。而血管壁的异位矿化可进一步促进动脉粥样斑块的进展、破裂及栓塞。

本研究进一步分析发现,CHD 与非 CHD 组间骨硬化蛋白水平的差异仅在骨质疏松患者中显著,骨质疏松患者血清骨硬化蛋白水平与冠心病发生密切相关,骨硬化蛋白可作为降低骨质疏松患者冠心病风险的保护因素。以透析患者或糖尿病患者为对象的临床研究发现血清骨硬化蛋白水平与动脉钙化积分呈负相关,同时与骨密度正相关^[12,13]。这些结果表明骨硬化蛋白有潜能成为治疗动脉粥样硬化的靶点。现抗骨硬化蛋白抗体作为骨质疏松的治疗药物,已进入临床试验阶段,并被证明具有促骨形成、增加骨密度的作用^[14],但抗骨硬化蛋白抗体能否通过改善骨代谢,实现对骨质疏松合并冠心病的共病治疗,还需广泛、多中心的临床研究以明确。

循环骨硬化蛋白主要来源于骨组织,为成熟骨细胞分泌的特异性糖蛋白^[15]。本研究发现血清骨硬化蛋白与腰椎骨密度正相关,提示血清骨硬化蛋白与骨量水平的变化趋势相同^[16]。PINP 是反映骨形成最灵敏的指标,本研究中血清骨硬化蛋白与 PINP 呈正相关,这可能与老年人群低转换型骨代谢特点有关。骨形成率降低一方面加速骨量丢失、减少成熟骨细胞数目,使血清骨硬化蛋白水平随之下降;另一方面增加局部骨组织的机械张力,进一步下调血液中骨硬化蛋白表达。异常骨代谢与动脉钙化密切联系,故骨硬化蛋白可能在“骨-血管轴”中发挥信使作用:骨量丢失使成熟骨细胞分泌并释放至循

环的骨硬化蛋白水平下降,削弱对骨组织经典 WNT 通路的成骨抑制作用,同时激活血管壁异常成骨过程,促进动脉粥样硬化的发展。

骨质疏松与冠心病均为增龄相关的退行性疾病,本研究发现血清骨硬化蛋白水平与年龄显著负相关。增龄使有潜能分化为成骨细胞的骨髓基质细胞(hMSCs)发生一系列内在变化,如抑制增殖与分化、增加衰老相关 β -半乳糖苷酶表达阳性的细胞、hMSCs 凋亡等,从而抑制骨形成并诱导增龄相关的骨量丢失^[17],影响成熟骨细胞数目。Canepa M 等^[18]·研究发现增龄相关的骨量丢失与动脉钙化呈负相关,提示增龄可能是“骨量丢失-动脉粥样硬化”这一动态过程的启动因子。

本研究具有一定局限性,病例对照研究不能区分骨硬化蛋白与冠心病病理机制之间的因果关系,亟待更深入的基础研究及前瞻性研究以进行探索。但此局限性不影响本研究结果,血清骨硬化蛋白水平下降与老年患者(尤其是合并骨质疏松的患者)冠心病风险密切相关,同时血清骨硬化蛋白水平与腰椎骨密度、PINP 呈正相关,与年龄呈负相关,提示骨硬化蛋白在“骨-血管”轴中的信使作用,有潜能成为骨质疏松合并冠心病的治疗靶点。

【参 考 文 献】

- [1] 葛保民,高英,赵云兰,等. 老年女性患者骨质疏松与冠心病的相关性研究. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1035-1037. Ge BM, Gao Y, Zhao YL, et al. Study on the relationship between coronary heart disease and osteoporosis in elderly women. Chin J Osteoporos. 2015, 21(9): 1035-1037. (in Chinese)
- [2] 赵圆,邢艳,刘文亚,等. 基于定量 CT 对绝经后无症状冠心病患者腰椎骨密度与冠脉钙化的相关研究. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1068-1072. Zhao Y, Xing Y, Liu WY, et al. The study of association between bone mineral density and of the lumbar spine and calcified coronary plaque in postmenopausal women with asymptomatic coronary artery disease. Chin J Osteoporos, 2011, 17(12): 1068-1072. (in Chinese)
- [3] Thompson B, Towler DA, et al. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. Nature reviews. Endocrinology, 2012, 8(9): 529-543.
- [4] Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL, et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. PLoS One, 6(5): e19595.
- [5] Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ, et al. Coronary artery calcium improves risk assessment in adults with a family history of premature coronary heart disease: results from multiethnic study of atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(6):

- e003186.
- [6] Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*, 2007, 315(5816): 1278-1282.
 - [7] Kuipers AL, Miljkovic I, Carr JJ, et al. Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 218-223.
 - [8] Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1667-1674.
 - [9] Christiane D, Pieter E, Marc GV, et al. high levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients; results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30: 288-293.
 - [10] Alper K, Mustafa B, Aysel T, et al. serum sclerostin levels, arteriovenous fistula calcification and 2-year all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients. *Nefrologia*, 2016, 36(1): 24-32.
 - [11] Marinou K, Christodoulides C, Antoniadis C, et al. Wnt signaling in cardiovascular physiology. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(12): 628-636.
 - [12] Jean G, Chazot C, Bresson E, et al. High serum sclerostin levels are associated with a better outcome in haemodialysis patients. *Nephron*, 2016, 132(3): 181-190.
 - [13] Register TC, Hruska KA, Divers J, et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-diabetes heart study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): 315-321.
 - [14] Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Romosozumab in postmenopausal women with osteopenia. *N Engl J Med*, 2014, 370(17): 1664.
 - [15] Poole KE, van Bezooijen RL, N Loveridge, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb J*. 2005, 19(13): 1842-1844.
 - [16] Szule P, Bertholon C, Borel O, et al. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4): 855-864.
 - [17] Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(10): 1226-1235.
 - [18] Canepa M, Ameri P, AlGhatrif M, et al. Role of bone mineral density in the inverse relationship between body size and aortic calcification: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 169-175.
- (收稿日期: 2016-11-08; 修回日期: 2016-12-15)

(上接第 744 页)

- [15] Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int*, 2012, 23(10): 2425-2433.
 - [16] Kucukalic-Selimovic E, Valjevac A, Hadzovic-Dzuvo A. The utility of procollagen type I N-terminal propeptide for the bone status assessment in postmenopausal women. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(4): 259-265.
 - [17] Vs K, Ramesh M, Venkatesan V, et al. The association of serum osteocalcin with the bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(5): 814-816.
 - [18] Shidara K, Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis. *Nihon Rinsho*, 2009, 67(5): 927-931.
 - [19] 刘波, 张睿, 徐彭, 等. 淫羊藿对去卵巢大鼠骨质疏松的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7): 178-181.
 - [20] 王建华, 郭敏, 郑丽, 等. 补骨脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子 KB 受体激活因子配体 mRNA 的表达. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 37(14): 6927-6930.
 - [21] 龚涛, 王晓辉, 赵巍, 等. 枸杞多糖抗氧化作用的研究. *生物技术*, 2010, 20(1): 84-86.
- (收稿日期: 2016-09-20; 修回日期: 2016-11-17)