

· 临床研究 ·

颈动脉内膜中层厚度和绝经后妇女骨密度相关性研究

曾政¹ 梁定川¹ 黄涛^{2*}

1.澄迈县人民医院外三科,海南 澄迈 571900

2.海南医学院第一附属医院脊柱骨病外科,海南 海口 570100

中图分类号: R445.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0371-05

摘要: **目的** 探讨绝经后骨质疏松症患者颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的差异及 CIMT 和斑块增大的风险。**方法** 进行横断面研究,包括 60 位绝经后骨质疏松症妇女和 60 位非骨质疏松症绝经后妇女。CIMT 采用 B 型超声测量。**结果** 绝经后骨质疏松症妇女与无骨质疏松症妇女的平均 CIMT 差异无统计学意义($P>0.05$)。骨质疏松症组 CIMT 升高的风险与非骨质疏松症组相似。骨质疏松症妇女斑块出现的风险是正常人的三倍。然而,调整后易使妇女患有心血管疾病的年龄和基础疾病后,两组之间斑块的存在并无显著差异(校正比值比=0.85;95%可信区间 0.10~6.464)。**结论** 绝经后妇女与无骨质疏松症患者的平均 CIMT 无差异。绝经后骨质疏松症女性的 CIMT 升高风险与无骨质疏松症的绝经后妇女相当。两组之间斑块的存在没有显著差异。

关键词: 骨质疏松症;颈动脉内膜中层厚度;绝经后妇女;骨密度。

Relationship between carotid intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women

ZENG Zheng¹, LIANG Dingchuan¹, HUANG Tao²

1. Chengmai People's Hospital, Chengmai 571900, China

2. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

* Corresponding author: HUANG Tao, Email: 3553811482@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the difference in carotid intima-media thickness (CIMT) between postmenopausal women with and without osteoporosis and the risk of elevated CIMT and plaque presentation. **Methods** A cross-sectional study was conducted including 60 postmenopausal women with osteoporosis and 60 non-osteoporotic postmenopausal women. CIMT was measured using B-mode ultrasound. **Results** There was no statistically significant difference in mean CIMT between postmenopausal women with osteoporosis and without osteoporosis ($P>0.05$). Risk for elevated CIMT in the osteoporosis group was comparable to that of the non-osteoporosis group (adjusted odds ratio=0.85; 95% confidence interval 0.10~6.46). The risk for the presence of plaque was three times higher in osteoporotic women than in normal individuals. However, after adjusting for age and underlying diseases that would predispose the women to cardiovascular disease, there was no significant difference in terms of presence of plaque between the two groups (adjusted odds ratio=0.844; 95% confidence interval 0.11~6.45). **Conclusion** There was no difference in mean CIMT between postmenopausal women with and without osteoporosis. Risk of elevated CIMT in postmenopausal women with osteoporosis was comparable to that of postmenopausal women without osteoporosis. There was no significant difference between the two groups in terms of the presence of plaque.

Key words: Osteoporosis; Carotid intima-media thickness; Postmenopausal women; Bone mineral density

随着医学科学和公共卫生系统的不断进展,妇女的平均预期寿命有所增加。但是,这种较长的寿命伴随着其健康方面的更大变化,特别是骨骼和心

脏方面的变化。骨质疏松症正成为日益严重的公共卫生问题。绝经后妇女骨量减少主要原因是衰老过程中雌激素下降^[1],这种疾病已经影响到全球 2 亿人^[2]。心血管疾病(CVD)是世界各地女性死亡的主要原因之一,尤其是绝经后妇女。此外,这一年龄段的 CVD 发病率更高^[3]。血管钙化或动脉粥样硬

* 通信作者: 黄涛, Email: 3553811482@qq.com

化是这种疾病的主要危险因素。测量颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是一种有高风险发展心脏病女性的有效筛查测试。这一程序具有良好的预测价值,已被用作许多研究中心血管疾病的诊断指标^[4]。在过去的十年中,有多项研究报道了骨质疏松症与心脏病风险增加之间的关系。这种关系背后的机制尚不清楚。越来越多的证据支持骨代谢和血管系统可能受某些常见因素共同影响的观点^[5]。最近,有学者研究指出,患有骨质疏松症的女性出现颈动脉壁增厚的可能性是没有骨质疏松症的女性的7倍^[6]。日本的一项研究也证实了这种类似的联系^[7]。然而,不同种族的骨密度(BMD)与心脏病风险之间的关系各不相同,这可能导致不同研究结果的不一致^[8]。关于亚洲人群骨质疏松症与CIMT之间关系的资料有限^[9]。此外,迄今为止还没有研究评估了国内绝经后妇女有无骨质疏松症的CIMT的差异。因此,本研究旨在确定具有厚颈动脉内膜中层的妇女的平均CIMT比例以及骨质疏松妇女颈动脉斑块的检出率与骨密度正常的对照组比较。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

在2016年12月至2017年8月期间在我院就诊的且需要检测骨密度的中国汉族绝经后妇女中,有120人参加了这项横断面研究。年龄在55~65岁之间,绝经已超过1年。他们被诊断患有骨质疏松症或确定骨密度正常。接受激素替代疗法、使用类固醇,或服用超过1 000 mg/d的初级钙补充剂(先前的研究表明补充钙剂量低于此剂量对CIMT没有加重作用^[6]);曾被诊断患有心血管疾病、阶段性肾脏疾病、恶性肿瘤、脑血管疾病、痴呆或由于残疾而难以沟通者被排除在本研究研究之外。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者都签署书面知情同意书并完成临床检测,和产科和妇科病史的调查。要求每个受试者完成问卷以了解她们的生活习惯如吸烟、饮酒、咖啡摄入和用药史等。

1.2 BMD检测

使用美国GE公司的DXA检测所有女性的腰椎(L₁₋₄),股骨颈和全髋的骨密度,使用g/cm²表示,排除受伪影影响的脊椎(例如手术夹,硫酸钡和来自拉链,硬币和金属夹子)或局部结构改变(例如骨赘,骨间赘,压缩骨折或主动脉钙化)。当机器扫描臀部 and 脊椎时,指示患者躺在床上。由我院放射

部门的一位经验丰富的技术人员测量BMD。骨质疏松症根据世界卫生组织标准的BMD T评分小于或等于相同种族和性别的年轻健康人群的均值-2.5 SD来诊断。

1.3 CIMT测量

使用10 MHz线型B型探头(EUP-L75, Hitachi Aloka Medical America, Wallingford, CT, USA)测量颈动脉壁厚度。内膜中层厚度(IMT)测量值的变异系数为8.6%。指示志愿者舒服地躺在床上仰卧位,脖子略微过度伸展,头部向侧倾45°。将超声探头置于颈部以评估颈总动脉,颈动脉球和颅外颈内动脉。平均CIMT是使用两个连续的测量值在距灯泡两侧10 mm处计算的。CIMT由我院影像科的一位有经验的放射科医师测量。

1.4 其他变量

潜在的协变量是吸烟(以前、目前或从未),日前每天3杯/天或更多的酒精摄入量,每周3天或更多,日前每天3杯咖啡摄入量,钙和/或维生素D补充量,潜在疾病和目前的药物服用史。这些协变量通过问卷进行评估。测量身高和体重,计算体质指数(BMI)。使用电子血压计测量血压。并检测空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。

1.5 统计学分析

数据描述以均值±标准差或百分比表示。对于分类变量,使用卡方检验或Fisher精确检验比较骨质疏松症组和非骨质疏松症组的基线特征。Student's *t* 检验用于比较两组之间的连续变量。在调整包括年龄,BMI和基础疾病(包括高血压、血脂异常和糖尿病)在内的CIMT相关协变量后,进行协方差分析(ANCOVA)以比较两组的CIMT。计算均数的95%置信区间(CI)以确认数据的精确度。多因素Logistic回归用于分析骨质疏松症与CIMT和斑块增大之间的关系。校正比值比(OR)的精确度使用95% CI确定。所有统计分析均使用SPSS 21.0软件进行。

2 结果

在120名绝经后妇女中,骨质疏松症60名,非骨质疏松症60名。表1列出了研究人群的基线特征。骨质疏松组的平均年龄为(59.5±3.9)岁,非骨质疏松组的平均年龄为(56.1±4.3)岁。绝经后骨质疏松症组和非骨质疏松症组的平均绝经时间分别为(10.7±4.5)年和(8.4±3.6)年。骨质疏松组的

体重、BMI、腰椎 BMD、股骨髁部 BMD 和 T 评分较低。骨质疏松症组中被诊断患有糖尿病,喝咖啡或使用双膦酸盐、钙或维生素 D 补充剂的比例明显高

于非骨质疏松症组。其他因素的分布在组间差异无统计学意义。

表 1 基线特征和实验室参数($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Baseline characteristics and laboratory parameters($\bar{x}\pm s$)

项目	骨质疏松症($n=60$)	非骨质疏松症($n=60$)	P 值
年龄/岁	59.5 $\pm$ 3.90	56.1 $\pm$ 4.3	0.02
绝经年龄/岁	48.34 $\pm$ 3.80	49.01 $\pm$ 2.90	0.32
绝经时间/年	10.7 $\pm$ 4.5	8.4 $\pm$ 3.6	0.03
收缩压/mmHg	122.20 $\pm$ 14.50	127.30 $\pm$ 13.40	0.17
舒张压/mmHg	72.90 $\pm$ 9.30	73.30 $\pm$ 9.25	0.34
重量/kg	53.40 $\pm$ 8.90	60.12 $\pm$ 8.90	<0.01
体质指数/kg/m ²	21.80 $\pm$ 4.50	24.60 $\pm$ 3.80	<0.01
饮酒	0(0)	0(0)	1.00
喝咖啡	0(0)	0(0)	1.00
吸烟	0(0)	0(0)	1.00
高血压	12(20.00)	14(23.30)	0.63
血脂异常	27(45.00)	30(50.00)	0.44
糖尿病	6(10.00)	0(0)	0.02
空腹血糖/mg/dL	96.50 $\pm$ 14.10	91.3 $\pm$ 9.50	0.33
甘油三酯/mg/dL	119 $\pm$ 71.50	112.43 $\pm$ 53.30	0.75
HDL/mg/dL	67.80 $\pm$ 19.50	63.40 $\pm$ 15.90	0.53
LDL/mg/dL	138.86 $\pm$ 38.50	137.90 $\pm$ 37.90	0.76
总胆固醇/mg/dL	207.50 $\pm$ 42.78	207.10 $\pm$ 37.34	0.95
肌酐/mg/dL	0.75 $\pm$ 0.15	0.74 $\pm$ 0.11	0.14
补充钙	42(70.00)	6(10.00)	<0.01
维生素 D 补充剂	39(65.00)	3(5.00)	<0.01
腰椎 BMD/g/cm ²	0.79 $\pm$ 0.04	1.16 $\pm$ 0.12	<0.01
腰椎 T -score	2.76 $\pm$ 0.43	0.27 $\pm$ 1.03	<0.01
全髁骨密度/g/cm ²	0.76 $\pm$ 0.09	0.98 $\pm$ 0.16	<0.01
全髁 T 分数	1.52 $\pm$ 0.64	0.34 $\pm$ 1.15	<0.01

表 2 显示了颈总动脉远壁的平均 CIMT,总平均 CIMT(颈总动脉,颈动脉球和颅外颈内动脉)的结果,及调整后两组患者的平均值 CIMT。对于未经调整的分析,骨质疏松症女性中颈总动脉远壁平均 CIMT 和总平均 CIMT(颈总动脉,颈动脉球和颅外颈内动脉)与无骨质疏松症女性相比差异无统计学意义($P>0.05$)。文献综述显示,可加重 CIMT 的因

素包括年龄、BMI、高血压、血脂异常和糖尿病。这些协变量被用作本研究中所有多变量分析的独立变量。调整年龄、BMI 和基础疾病后,非骨质疏松症组颈总动脉远壁平均 CIMT 和总平均 CIMT 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在添加钙和维生素 D 作为额外的协变量后,两组比较 CIMT 差异仍然无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组颈动脉内膜中层厚度($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Carotid intima-media thickness($\bar{x}\pm s$)

项目	骨质疏松组($n=60$)	非骨质疏松组($n=60$)	标准差	95% 置信区间	P 值
颈总动脉远壁 CIMT/mm					
未调整	0.551 $\pm$ 0.079	0.570 $\pm$ 0.073	0.019 $\pm$ 0.016	0.013~0.051	0.58
调整	0.547 $\pm$ 0.012	0.574 $\pm$ 0.012	0.027 $\pm$ 0.019	0.010~0.064	0.15
总平均 CIMT/mm					
未调整	0.598 $\pm$ 0.072	0.609 $\pm$ 0.058	0.011 $\pm$ 0.014	0.016~0.039	0.42
调整	0.597 $\pm$ 0.010	0.610 $\pm$ 0.010	0.013 $\pm$ 0.01	0.018~0.045	0.41

本研究使用的 CIMT 的临界值来自韩国的一项研究^[10]。60 名骨质疏松妇女中有 5 名 CIMT 升高,60 名非骨质疏松症妇女中有 4 名升高($P =$

0.858)。经上述协变量调整后,骨质疏松症组 CIMT 升高的风险与非骨质疏松症组相似(调整 $OR = 0.85$,95% CI 为 0.10~6.464),见表 3。

表3 CIMENT与斑块出现的多变量回归分析(%)

Table 3 Logistic analysis for CIMENT and presence of plaque(%)

项目	骨质疏松组(n=60)	非骨质疏松组(n=60)	调整 Odds 比率(95%置信区间)	P 值
CIMENT 升高	5(8.33)	4(6.67)	0.85(0.10~6.464)	0.858
斑块出现	21(35.00)	8(13.33)	3.08(0.63~14.665)	0.158

3 讨论

在本研究中,对绝经后妇女的骨质疏松症与颈动脉粥样硬化放射学标志物之间的关联进行了前瞻性评估。然而,在平均 CIMENT 或具有厚颈动脉内膜的参与者与骨质疏松和骨密度正常者之间差异没有统计学意义($P<0.05$)。此外,两组之间颈动脉斑块检测率比较的差异无统计学意义($P<0.05$)。本研究结果不支持 CIMENT 和骨质疏松症可能有一些联系的假设,与许多因素,包括种族、年龄、绝经的年数以及社会经济状况可能导致研究结果不同。此外,以往很少有研究旨在评估绝经后骨质疏松症女性和未患骨质疏松症女性的 CIMENT 差异。一些研究表明 CIMENT 与 BMD 呈负相关。然而,大部分研究都是在欧美人群中进行的。另一个需要考虑的问题是扫描方案和仪器在研究之间差别很大,这可能会影响结果测量。就种族而言,本研究中的平均 CIMENT 比以前在西方国家进行的研究中观察到的平均 CIMENT 要低^[11]。

有研究表明,CIMENT 根据参与者的特征,即年龄、性别和地理起源而广泛变化^[12]。因此,本研究结果可能会重申遗传和环境因素对 CIMENT 厚度的影响,CIMENT 长期以来被认为是心血管疾病风险较高的一个因素。已经提出维生素 D 受体(VDR)多态性是骨质疏松症和动脉粥样硬化的原因之一,是造成不同人群中 CIMENT 差异的一个因素。荟萃分析显示欧美人种和亚洲人群之间的 VDR 基因存在差异。当考虑在亚洲人群中进行研究的结果时,CIMENT 与骨质疏松症之间的关系仍然不确定。即使在相同种族的患者中进行的研究也是如此。Sumino 等^[13]对日本绝经后妇女进行的一项研究显示,骨质疏松症组的 CIMENT 为 (0.82 ± 0.18) mm,而经年龄、绝经年数和雌二醇水平调整后为 (0.71 ± 0.17) mm($P<0.05$)。CIMENT 与腰椎 BMD 之间也存在显著负相关。然而,CIMENT 和 BMD 之间的相关性并未达到统计学差异。日本研究中的平均 CIMENT 大于我们的研究。韩国最近的一项研究还显示,CIMENT 与绝经后妇女的 BMD 无关^[14]。这些结果的差异可能与绝经和雌激素缺

乏有关。

尽管连接骨质疏松症和动脉粥样硬化的机制尚未建立,但已经提出了许多可能的病理生理学因素。雌激素缺乏已被证实是 CVD 和骨质疏松症的危险因素。已经发现雌激素受体存在于成骨细胞、破骨细胞和冠状动脉平滑肌细胞上。此外,雌激素可能与血清同型半胱氨酸、甲状旁腺素和血脂水平呈负相关,从而对骨骼和血管健康产生负面影响^[15]。在其他研究中,绝经年数显示,骨质疏松症女性患病的几率比非骨质疏松症女性的患病率高出近 2 倍至 5 倍^[13]。亚洲人群中有关 CIMENT 的信息有限,我们选择使用韩国研究的临界值,研究人群与我们的研究相似。然而,在我们的研究中证实了由骨质疏松状态的 CIMENT 升高差异没有统计学意义。迄今为止,只有一项发表的研究显示骨质疏松症女性与非骨质疏松女性相比 CIMENT 升高^[6]。斑块出现是另一种可预测 CVD 的颈动脉粥样硬化的指标。荟萃分析显示颈动脉斑块比 CIMENT 更准确地预测冠状动脉疾病。

据我们所知,这是第一个研究 CIMENT 与绝经后国内女性骨质疏松症之间关系的研究。然而,这项研究的一些局限性值得注意。一些重要的数据,包括身体活动、饮食和 CVD 家族史,都不可用,这可能影响研究的结果。此外,这项研究包含了一个相对较小的样本量。因此,我们无法明确排除骨质疏松状态与 CIMENT 和颈动脉斑块之间存在的微弱关联。此外,这项研究没有证实 CIMENT 作为绝经后骨质疏松症女性 CVD 未来风险的指标。然而,骨质疏松症与心血管疾病之间的联系病因学是令人信服的。

总的来说,绝经后骨质疏松症妇女与无骨质疏松症妇女的平均 CIMENT 差异无统计学意义。此外,绝经后骨质疏松症女性 CIMENT 升高的风险与非骨质疏松症的女性相当。在骨质疏松症组中颈动脉斑块的存在似乎更高。然而,在调整了 CVD、年龄和基础疾病之后,两组之间斑块的存在差异并不存在统计学意义。

(下转第 379 页)

- glucocorticoid induced-apoptosis of osteoblasts and osteocytes by protecting against endoplasmic reticulum (ER) stress in vitro and in vivo in female mice[J]. *Bone*, 2015,73(6):60-68.
- [10] Davis HM, Pacheco-Costa R, Atkinson EG, et al. Disruption of the Cx43/miR21 pathway leads to osteocyte apoptosis and increased osteoclastogenesis with aging[J]. *Aging Cell*, 2017,16(3):551-563.
- [11] Kapur P, Wuttke W, Jarry H, et al. Beneficial effects of β -Ecdysone on the joint, epiphyseal cartilage tissue and trabecular bone in ovariectomized rats[J]. *Phytomedicine*, 2010,17(5):350-355.
- [12] Kar R, Riquelme MA, Werner S, et al. Connexin 43 channels protect osteocytes against oxidative stress-induced cell death[J]. *J Bone Miner Res*, 2013,28(7):1611-1621.
- [13] Gao J, Cheng TS, An Q, et al. Glucocorticoid impairs cell-cell communication by autophagy-mediated degradation of connexin 43 in osteocytes[J]. *Oncotarget*, 2016,7(19):26966-26978.
- [14] Xia LJ, Wu YL, Zhang FC. Combination of cecropin XJ and LY294002 induces synergistic cytotoxicity, and apoptosis in human gastric cancer cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncology Letters*, 2017, 14 (6): 7522-7528.
- [15] Xu T, Pang Q, Wang Y, et al. Betulinic acid induces apoptosis by regulating PI3K/Akt signaling and mitochondrial pathways in human cervical cancer cells [J]. *Int J Molecul Med*, 2017,40(6):1669-1678.
- [16] Zhou Q, Ye M, Lu Y, et al. Curcumin improves the tumoricidal effect of mitomycin C by suppressing ABCG2 expression in stem cell-like breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136694.
- (收稿日期:2018-06-14;修回日期:2018-07-04)

(上接第374页)

【参考文献】

- [1] Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis [J]. *Clin Therapeut*, 2015,37(8):1837-1850.
- [2] Yoon HK, Lee YK, Ha YC. Characteristics of patients diagnosed with osteoporosis in South Korea; results from the national claim registry [J]. *J Bone Metab*, 2017,24(1):59-63.
- [3] Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2016,1(7):767.
- [4] Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(13):1221-1231.
- [5] Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, et al. The mechanism of vascular calcification- a systematic review [J]. *J Exp Clin Res*, 2012,18(1):RA1.
- [6] 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.
- [7] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Hypertens Res*, 2008,31(6):1191-1197.
- [8] Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2008,5(1):19.
- [9] Yamada S, Inaba M, Goto H, et al. Significance of intima-media thickness in femoral artery in the determination of calcaneus osteo-sono index but not of lumbar spine bone mass in healthy Japanese people [J]. *Osteoporos Int*, 2005,16(1):64.
- [10] Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. Relation between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. *Sao Paulo Medical J*, 2011, 129(3):139-145.
- [11] Khromov BM. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Intima-Media Thickness Task Force [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008,21(2):93-111.
- [12] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid Wall Thickness is Predictive of Incident Clinical Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2000,151(5):478-487.
- [13] Sumino H, Ichikawa S, Shu K, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Hypertens Res*, 2008,31(6):1191-1197.
- [14] Shin J, Park JH, Song YM, et al. Association between lumbar bone mineral density and carotid intima-media thickness in Korean adults: a cross-sectional study of healthy twin study [J]. *J Korean Med Sci*, 2017,32(1):70-76.
- [15] Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, et al. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities [J]. *Osteoporos Int*, 2009,20(2):197-207.
- (收稿日期:2018-06-12;修回日期:2018-07-13)