

· 临床研究 ·

绝经后女性骨密度与冠状动脉钙化的相关性研究

黄霞* 程朝霞 林明奎 林霞

海口市第四人民医院,海南 海口 571100

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1138-05

摘要: 目的 评估绝经后妇女骨密度(bone mineral density, BMD)与冠状动脉钙化(coronary calcification, CAC)之间的相关性。方法 本研究纳入 120 名年龄超过 55 岁的绝经后妇女作为研究对象。所有对象均收集一般临床资料;同时检测三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、空腹血糖(FBG)、血清钙和血清磷。髋部和腰椎(L₁₋₄)BMD 使用双能 X 线骨密度仪检测。CAC 采用高清计算机断层扫描技术进行测量。结果 年龄与左股骨颈及腰椎 L₁₋₄的骨密度呈显著负相关(均 $P < 0.05$)。CAC 的钙化积分、体积积分和质量积分与年龄呈正相关。66%的受试者中发现有 CAC。各种 CAC 评分(钙化、体积、质量积分)和所有身体扫描部位(L₁₋₄、股骨颈)的 BMD 之间没有显著的相关性($P > 0.05$)。此外,在多元线性回归分析中,CAC 评分与 BMD 之间的关系不存在统计学意义($P > 0.05$)。结论 年龄是高清计算机断层扫描技术检测到的 BMD 降低和 CAC 发展的重要因素。

关键词: 年龄;骨质疏松症;冠状动脉钙化;高清计算机断层扫描

Correlation between bone mineral density and coronary artery calcification in postmenopausal women

HUANG Xia*, CHENG Zhaoxia, LIN Mingkui, LIN Xia

The Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, China

* Corresponding author: HUANG Xia, Email: 2598151647@qq.com

Abstract: Objective The present study was designed to evaluate the relationship between bone mineral density (BMD) and coronary artery calcification (CAC) in postmenopausal women. **Methods** Participants included 120 postmenopausal women older than 55 years. Clinical data of each participant was collected. Serum total glyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose (FBG), calcium, and phosphate were measured. BMD of the hip and lumbar vertebrae 1-4 was detected using dual energy X-ray absorptiometry. CAC was measured with high-definition computerized tomography. **Results** There was a significant negative correlation between age and BMD of the left femoral neck and lumbar vertebrae 1-4 ($P < 0.05$). For CAC, there was a moderately positive correlation between age and volume and mass scores. CAC was present in 66% of participants. There was no significant correlation between all kinds of CAC scores including calcification and volume and mass scores, and BMD of all scanned body parts including lumbar spine 1-4 and femoral neck ($P > 0.05$). Furthermore, multiple linear regression analysis showed that the relationship between CAC scores and BMD remained no statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Age is an important factor for decrease of BMD and development of CAC detected by HDCT.

Key words: age; osteoporosis; elderly; coronary artery calcification; high-definition computerized tomography

骨质疏松症是老年人的常见病之一,近年来已经成为影响男性和女性的重大公共卫生问题,通常随着年龄的增长其发病率也随之增加。冠状动脉钙化也是老年人中非常普遍的疾病,其发展已被证明

与未来的心血管风险密切相关^[1]。最近的一项临床研究数据^[2-3]报道了骨质疏松症和血管钙化之间的密切关系,包括颈动脉斑块、主动脉钙化和动脉硬化。重要的是,先前的研究已经意识到骨密度(bone mineral density, BMD)与冠状动脉钙化之间的关系^[4]。其他研究^[5]证明,自然衰老过程中血管钙化和骨质疏松的加速存在着性别差异。但大多研究关

* 通信作者: 黄霞, Email: 2598151647@qq.com

注的是女性骨质疏松和血管钙化的关系,很少有研究分析 BMD 与冠状动脉钙化之间的关系,并且仍然存在争议^[6]。高清计算机断层扫描 (high-definition computerized tomography, HDCT) 是一种用于检测冠状动脉钙化的高度灵敏的技术,可提供最准确的冠状动脉钙化积分。本研究将评估使用 HDCT 检测冠状动脉钙化评分与绝经后女性 BMD 之间的关系。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本研究纳入 120 名在海口市第四人民医院门诊或病房进行诊治的年龄超过 55 岁的绝经后女性,患者因为胸部不适需要进行心脏 HDCT 检查,且为自然绝经。排除标准包括:①接受经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术、心脏瓣膜置换术或心脏起搏器植入术的患者;②患有影响骨和钙代谢疾病的患者,例如甲状腺毒症、甲状旁腺功能亢进、慢性肾衰竭、肿瘤或传染病;③服用与骨和钙代谢相互作用药物的患者,如糖皮质激素、雌激素和双膦酸盐。

1.2 方法

每位受试者均需要进行全面的身体评估。使用壁挂式卷尺在受试者站立位置测量其身高,并且在穿着标准化健康检查服的情况下使用数字秤测量体重。体质量指数 (bone mass index, BMI) 为体重 (kg) 除以身高 (m) 的平方。

平均收缩压和舒张压 (MSBP 和 MDBP) 使用标准水银血压计测量,所有女性均处于坐姿情况下静静地休息 10 min 后检测。当妇女的 MSBP ≥ 140 mmHg, MDBP ≥ 90 mmHg 或接受过高血压药物治疗,表明患有高血压。当参与者的 FBG ≥ 7 mmol/L 或接受过口服降糖药、胰岛素者,表明患有糖尿病。冠状动脉疾病的特征在于接受阳性诊断程序 (包括压力测试、计算机断层扫描、放射性核素图像和冠状动脉血管造影) 后存在心肌梗塞和心绞痛。所有妇女均进行标准超声心动图检测并计算左心室射血分数。

BMD 通过双能 X 射线吸收测定法 (Lunar Prodigy, GE Healthcare, USA) 在腰椎 ($L_1 \sim L_4$) 和左侧股骨颈使用制造商提供的软件 (enCORE 11.20.068) 进行评估。使用 HDCT (Discovery CT 750 HD, GE Healthcare, USA) 测量所有受试者的 CAC。使用三维工作站 (Advantage Windows Workstation 4.5, GE Healthcare, USA) 和软件系统

(Smart score 4.0, GE Healthcare, USA) 确定钙化积分、体积积分和质量积分来获取 CAC 的评分,具体操作步骤参考已发表的文献[7]。所有女性均进行血液生化指标检测,包括三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FBG)、血清钙和血清磷。

1.3 统计学处理

所有收集的数据均以均数和标准差或分类变量的数量和百分比表示。为了评估与年龄相关的变化,根据年龄是否超过 70 岁,将受试者分为两组。通过 Student's *t* 检验和卡方检验对不同组的连续变量和分类变量进行比较。使用 Pearson (具有正态分布的连续数据) 和 Spearman (分类数据) 系数评估年龄与 CAC 评分的相关性。此外,进行逐步多元线性回归分析以评估作为连续变量的 CAC 评分与 BMD 之间的关联。回归模型根据年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠状动脉疾病、体质量指数、血压、心率、血清空腹血糖、TG、HDL-C、LDL-C、尿酸、钙和磷水平进行调整。使用 SPSS 17.0 进行统计学分析。所有统计学检验均选择双尾, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

所有女性的一般临床资料和检测指标如表 1 所示,按照研究设计的纳入标准,所有参与者都是 55 岁以上的绝经后女性。年龄范围为 55~86 岁。与年龄小于 70 岁的亚组相比,70 岁以上亚组的股骨颈和腰椎 1~4 的 BMD 明显低于 70 岁以下的亚组;包括钙化、体积和质量积分在内的各种 CAC 评分,70 岁以上亚组的上述评分均低于 70 岁以下的亚组。

表 2 列出了与年龄相关的因素。年龄和 BMD 之间存在显著的负相关 (P 均 < 0.05)。CAC 的钙化积分、体积积分和质量积分均与年龄呈正相关 (P 均 < 0.05)。无论 CAC 评分如何,66% 的受试者都有 CAC。在具有 CAC 和没有 CAC 的女性股骨颈和腰椎 1~4 的 BMD 之间未检测到明显的差异 ($P > 0.05$)。

如表 3 所示,各种 CAC 评分 (包括钙化、体积和质量积分) 与腰椎 1~4 和股骨颈的 BMD 之间没有显著相关性 (P 均 > 0.05)。在多元线性回归分析中, CAC 评分与 BMD 之间的相关性在统计学上仍然不显著 (P 均 > 0.05)。

表 1 按年龄分组的参与者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of participants grouped by age

项目	总人数	年龄<70 岁	年龄≥70 岁	P 值
年龄/岁	67±9.3	64±5.9	75±3.8	<0.001
吸烟史/%	30(25.0)	22(33.3)	8(14.8)	0.095
体质量指数/(kg/m ²)	25.7±2.6	24.9±2.5	25.3±2.6	0.336
高血压/%	88(73.3)	36(57.6)	50(92.6)	0.003
糖尿病/%	48(48.3)	34(51.5)	24(44.4)	0.546
冠状动脉疾病/%	88(73.3)	38(57.6)	50(92.6)	0.001
MSBP/(mmHg)	127.0±15.8	123.0±15.6	131.0±15.4	0.083
MDBP/(mmHg)	72.0±12.3	72.0±11.6	72.0±12.4	0.834
心率/(BPM)	72.0±10.4	73.0±12.4	67.0±7.4	0.113
LVEF/%	60.0±4.4	61.0±4.5	58.0±5.4	0.123
空腹血糖/(mmol/L)	5.23±0.66	5.34±0.75	5.34±0.63	0.745
三酰甘油/(mmol/L)	1.45±0.64	1.49±0.65	1.44±0.56	0.734
HDL-C/(mmol/L)	1.14±0.35	1.17±0.33	1.13±0.23	0.335
LDL-C/(mmol/L)	2.44±0.73	2.46±0.76	2.44±0.84	0.834
血清钙/(mmol/L)	2.24±0.45	2.25±0.19	2.26±0.14	0.294
血清磷/(mmol/L)	1.12±0.17	1.12±0.14	1.12±0.18	0.886
腰椎 1~4/(g/cm ²)	1.185±0.246	1.194±0.257	1.168±0.235	0.021
左股骨颈/(g/cm ²)	0.854±0.123	0.913±0.140	0.812±0.153	0.020
CAC 分数				
钙化积分	456±865	266±366	679±1155	0.089
体积积分	175±333	106±136	258±425	0.094
质量积分	59±104	37±55	84±147	0.091

表 2 老年女性与年龄相关的变化

Table 2 Age-related changes in older women

项目	r 值	P 值
吸烟史/%	-0.235	0.066
体质量指数/(kg/m ²)	-0.052	0.635
高血压/%	0.349	0.003
糖尿病/%	<0.001	0.685
冠状动脉疾病/%	0.432	0.001
MSBP/(mmHg)	0.134	0.254
MDBP/(mmHg)	-0.245	0.103
心率/(BPM)	-0.217	0.083
LVEF/%	-0.184	0.144
空腹血糖/(mmol/L)	0.065	0.644
甘油三酯/(mmol/L)	-0.156	0.284
HDL-C/(mmol/L)	-0.113	0.434
LDL-C/(mmol/L)	-0.114	0.323
血清钙/(mmol/L)	-0.243	0.123
血清磷/(mmol/L)	-0.043	-0.441
腰椎 1~4/(g/cm ²)	-0.459	0.004
左股骨颈/(g/cm ²)	-0.446	<0.001
CAC 评分		
钙化积分	0.232	0.034
体积积分	0.244	0.024
质量积分	0.234	0.013

3 讨论

HDCT 是一种用于检测 CAC 的高灵敏度技术,可提供最准确的 CAC 评分。本研究的结果显示,HDCT 检测到 CAC 被认为是与年龄密切相关的疾病,并且在中国老年女性中 BMD 和 CAC 之间没有直接关系。骨质疏松症是老年人容易出现骨骼变

化,CAC 也是老年人的最常见的血管异常。它们都代表了影响老年人群公共健康问题,通常随着年龄的增长而增加。在先前的女性报告中已经表明年龄增长对骨质疏松症的影响^[8]。在年龄与 CAC 之间的关系,Newman 等^[9]研究表明,CAC 的程度与男性和女性在 90 岁后的年龄密切相关。相比之下,Yoon 等^[10]研究认为,年龄和性别都不是冠状血管中钙沉积的重要预测因子。

本研究排除了老年男性受试者因骨质疏松症与 CAC 之间的性别差异而单独选取绝经后女性进行的分析,并观察到绝经后女性的年龄是与骨密度相关的强烈因素,表明骨质疏松症以及绝经后女性的年龄是 CAC 评分中度相关危险因素。换句话说,有证据表明随年龄的增长,骨量逐渐减少,CAC 在绝经后女性的年龄增长过程中依次增加。骨矿化过程在 25~35 岁时达到峰值,此后,骨矿物质含量逐渐减少^[11]。CAC 被认为是在 25~35 岁左右开始并且一直持续到死亡^[12]。因此,衰老是两种情况的关键决定因素。

最近的临床研究已经表明了它们之间的联系,骨质疏松症和血管钙化,包括颈动脉斑块、主动脉钙化和动脉硬化^[2-3]。更重要的是,之前的研究发现 BMD 与 CAC 有关,CAC 广泛用作动脉粥样硬化的临床指标,与未来的心血管风险密切相关^[13]。然而,虽然这些研究中的大多数认为骨质疏松症是老

表 3 冠状动脉钙化评分与体重和其他变量的关系

Table 3 Relationship between coronary artery calcium scores and body mineral density and other variables

项目	钙化积分		体积积分		质量积分	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄/岁	0.222	0.087	0.220	0.078	0.235	0.065
吸烟史/%	0.156	0.177	0.182	0.167	0.185	0.164
体重指数/(kg/m ²)	0.325	0.018	0.305	0.006	0.305	0.013
高血压/%	0.035	0.808	0.054	0.684	0.043	0.743
糖尿病/%	0.021	0.888	0.022	0.933	0.024	0.874
冠状动脉疾病/%	0.202	0.118	0.24	0.143	0.212	0.156
MSBP/(mmHg)	0.182	0.158	0.196	0.134	0.174	0.156
MDBP/(mmHg)	0.097	0.498	0.101	0.444	0.065	0.656
心率/(BPM)	-0.207	0.118	-0.203	0.143	-0.204	0.144
LVEF/%	-0.045	0.745	-0.044	0.766	-0.057	0.655
空腹血糖/(mmol/L)	0.077	0.556	0.054	0.514	0.095	0.465
甘油三酯/(mmol/L)	0.065	0.652	0.055	0.655	0.053	0.656
HDL-C/(mmol/L)	-0.065	0.645	-0.066	0.624	-0.044	0.666
LDL-C/(mmol/L)	-0.155	0.235	-0.155	0.242	-0.145	0.175
血清钙/(mmol/L)	-0.102	0.4325	-0.085	0.534	-0.155	0.374
血清磷/(mmol/L)	0.087	0.524	0.075	0.554	0.064	0.614
腰椎 1~4/(g/cm ²)	-0.027	0.845	-0.007	0.944	-0.013	0.884
左股骨颈/(g/cm ²)	-0.128	0.355	-0.112	0.446	-0.124	0.334

年女性的疾病,并且选择年龄较大的女性作为研究受试者,但是不可否认的事实是加速的骨质疏松症也发生在绝经后女性中。其他研究表明,自然衰老过程中血管钙化和骨质疏松加速存在性别差异^[5]。很少有研究探讨绝经后女性 BMD 与 CAC 之间的关系,这仍然是一个争论的问题^[6]。最近, Lee 等^[14]研究发现, BMD 与 CAC 在女性中存在负相关。

尽管钙从骨骼向动脉壁的转移可以解释骨质疏松症和血管钙化,但是在骨代谢和血管稳态中发现的潜在病理生理机制尚未确定。先前的假设暗示了雌激素缺乏和维生素 D 代谢异常存在于这两种情况的共同发病机制中^[15-16]。激素变异的性别差异可能在解释女性 BMD 和 CAC 之间存在关系的现象中具有一定的意义。当然本研究也有其局限性,首先研究对象人数较少,而且都是 55 岁以上的女性,绝经早期的患者 BMD 和 CAC 之间关系不得而知;同时本研究中有一部分有冠心病病史,这种情况是否影响研究结果很难评定。

总的来说,年龄是 HDCT 检测到的 BMD 丢失和 CAC 发展的重要因素。

【参 考 文 献】

[1] Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, et al. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up [J]. Clin J Am Society Nephrol, 2010, 5 (2): 189.

[2] Frost M, Grella R, Millasseau S, et al. Relationship of

calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening [J]. Calcif Tissue Int, 2008, 83(2): 112-120.

[3] Jørgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen G, et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study [J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(6): 549-556.

[4] 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1068-1072.

[5] Lin T, Liu J, Chang L, et al. Association between coronary artery calcification using low-dose MDCT coronary angiography and bone mineral density in middle-aged men and women [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 627-634.

[6] Choi S, An J, Lim S, et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(5): 644-651.

[7] Horiguchi J, Matsuura N, Yamamoto H, et al. Coronary artery calcium scoring on low-dose prospective electrocardiographically-triggered 64-slice CT [J]. Acad Radiol, 2009, 16(2): 187-193.

[8] Wynn E, Krieg MA, Lanhamnew SA, et al. Positive influence of nutritional alkalinity on bone health [J]. Proc Nutr Soc, 2017, 69(1): 166.

[9] Newman AB, Naydeck BL, Suttontyrrell K, et al. Coronary Artery Calcification in Older Adults to Age 99 Prevalence and Risk Factors [J]. Circulation, 2002, 11(3): 32-32.

(下转第 1145 页)

【参 考 文 献】

- [1] Stephens MH, Grey A, Fernandez J, et al. 3-D bone models to improve treatment initiation among patients with osteoporosis: A randomised controlled pilot trial [J]. *Psychology & Health*, 2016, 31(4):487-497.
- [2] Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study [J]. *Respir Care*, 2011, 56(7):961-968.
- [3] Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study [J]. *Bone*, 2012, 50(6):1234-1239.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. *中国医学前沿杂志* 电子版, 2014, 36(2):484-491.
- [5] 颜兴伟, 杨玉金, 王凤平, 等. 骨质疏松症危险因素的病例对照研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2005, 13(2):69-72.
- [6] 任辉, 魏秋实, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9):1138-1142.
- [7] Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? [J]. *Respirology*, 2013, 18(1):147-153.
- [8] McEvoy C, Ensrud K, Bender E, et al. Association between corticosteroid Use and vertebral fractures in older women with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157:704-709.
- [9] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Bone Metab*, 2016, 23:111-120.
- [10] Sheng S, Zhenzhong S, Weimin J, et al. Improvement in Pulmonary Function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Osteoporotic Vertebral Compression Fractures (OVCFs) After Kyphoplasty Under Local Anesthesia [J]. *Int Surg*, 2015, 100(3):503-509.
- [11] 冯文静, 王利. 帕米膦酸二钠与唑来膦酸钠在绝经后骨质疏松症患者胸腰椎骨折中应用疗效及安全性对比 [J]. *吉林医学*, 2014, 35(5):924-925.
- [12] 印平, 马远征, 马迅, 等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6):643-648.
- [13] 聂海, 彭超, 郝杰, 等. 唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的 meta 分析 [J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(9):985-990.
- [14] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗骨质疏松患者的疗效比较及对血清 25-(OH)D、BALP、BGP 的影响分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(8):1035-1038.
- [15] 杜晓红, 杜磊. 唑来膦酸钠治疗高龄绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. *天津药学*, 2016, 28(1):23-26.
- [16] Graatverboom L, Smeenk FW, Be VDB, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study [J]. *Bone*, 2012, 50(6):1234-1239.
- (收稿日期: 2018-09-05; 修回日期: 2018-10-01)
-
- (上接第 1141 页)
- [10] Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, et al. Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects [J]. *Radiology*, 2002, 224(1):236-241.
- [11] Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989 [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2):221-227.
- [12] Cardarelli R, Hall A, Rankin W. Coronary artery calcium progression is associated with cardiovascular events among asymptomatic individuals: from the North Texas Primary Care Practice-based Research Network (NorTex-PBRN) [J]. *J Am Board Family Med*, 2017, 30(5):592.
- [13] Jovanovich A, Isakova T, Block G, et al. Deoxycholic acid, a metabolite of circulating bile acids, and coronary artery vascular calcification in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(1):27-34.
- [14] Lee D, Youn H, Yi J, et al. Gender difference in bone loss and vascular calcification associated with age [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(7):453-461.
- [15] Farhat GN, Cauley JA, Matthews KA, et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12):1839-1846.
- [16] Tankò LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women [J]. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(1):15-20.
- (收稿日期: 2018-09-08; 修回日期: 2018-09-24)