

骨密度与冠状动脉狭窄程度的关系

官学强

摘要 目的 探讨骨密度值水平冠状动脉粥样硬化性心脏病和冠状动脉狭窄程度之间的关系,并与传统危险因素比较骨密度预测冠状动脉狭窄程度的能力。**方法** 选取 411 例住院患者进行选择性冠状动脉造影。根据造影结果分为冠心病组 and 对照组,并同时测定骨密度仪水平。**结果** 单因素分析提示骨密度与冠状动脉狭窄程度有明显的相关性,冠心病组有更多的骨量减少患者和骨质疏松患者;进一步分析表明股骨颈、股骨全部的骨密度数值在冠心病组和对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素回归分析表明,与其他冠心病传统危险因素如年龄、性别、吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压等进行比较,低骨密度(包括骨量减少和骨质疏松)是冠心病和冠状动脉严重狭窄的独立的预测因素。**结论** 骨密度和冠状动脉狭窄程度有显著的相关性,低骨密度(包括骨量减少和骨质疏松)是冠状动脉明显狭窄的独立预测因素。

关键词 骨密度 骨量减少 骨质疏松 冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号 R540.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.034

Study on the Relationship between Low Bone Mineral Density and Extent of Coronary Artery Disease. Guan Xueqiang. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the relationship between bone mineral density (BMD) and extent of coronary artery disease (CAD), and whether low BMD independently predicts CAD compared with traditional cardiovascular risk factors. **Methods** Totally 411 patients underwent selective coronary angiography. According to angiography, patients were divided into CAD and control groups. All patients underwent dual-energy x-ray absorptiometry to determine the levels of BMD. We used SPSS software for statistical analysis. **Results** BMD was significantly associated with the extent of coronary artery stenosis by one way analysis of variance. The patients with CHD had significantly lower BMD (osteopenia and osteoporosis) compared to those without CHD, and the extent of coronary artery stenosis were higher in the patients with lower BMD than those with normal BMD. The univariate analysis based on dichotomous variables indicated that there were significant differences between the 2 groups for traditional cardiovascular risk factors, such as age, sex, smoking, hyperlipemia, diabetes, hypertension. But the numerical value of total cholesterol, triglyceride cholesterol, low-density-lipoprotein-cholesterol, systolic pressure and diastolic pressure was no difference. It was attributed, at least in part to medication. Low BMD (osteopenia and osteoporosis) appeared to independently predict significant CAD compared with traditional cardiovascular risk factors by multivariate regression analysis. The degree of coronary artery stenosis was inversely associated with BMD in women but not in men. **Conclusion** BMD was significantly associated with the extent of coronary artery stenosis. Low BMD appears to independently predict significant CAD in women, but not in men.

Key words Bone mineral density; Osteopenia; Osteoporosis; Coronary artery disease

心血管疾病和骨质疏松这两种疾病都是老年人的常见病。随着人们寿命的延长,人口老龄化其发生率明显上升,所以对这两种疾病的关注也越来越多。冠心病最常见的病因是由于冠状动脉粥样斑块形成导致血管内狭窄,从而造成心肌缺血、缺氧^[1,2]。过去认为两者没有内在的联系,仅与年龄有关。但随着近年来对这两种疾病研究的深入进展,人们发现心血管疾病和骨质疏松之间在许多方面都存在着较为密

切的联系,并独立于年龄因素^[3,4]。国内外有关骨密度降低和动脉粥样硬化、血管钙化之间相关性研究主要集中在冠状动脉、颈动脉和主动脉等部位,其中冠状动脉硬化性心脏病(简称冠心病)和低骨密度间的关系最受关注^[3]。

尽管在西方国家有关骨密度和冠心病关系的研究很多,但其研究对象多为白种人,而无论是冠心病还是骨质疏松,其发生都与种族、生活习惯及周围环境有关,西方人群的研究结果是否和我国情况相符还需开展相应的研究进行检测。就目前而言,国内有关骨密度和冠心病关系的资料十分有限。而以选

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院心血管内科

通讯作者:官学强,电子信箱:wzsgxq@163.com

择性冠状动脉造影(简称冠脉造影)的方法,来研究骨密度与冠心病及冠脉狭窄程度关系的资料国内极少报道。

本研究通过对 411 例住院患者进行骨密度的测定和冠脉造影来诊断骨密度降低和冠心病,旨在探讨骨密度降低与冠心病和冠脉狭窄程度的关系,为提高冠心病诊断的准确性和早期发现、预防及治疗冠心病提供新的途径和初步依据。

对象与方法

1. 对象:经临床检查排除有下列情况之一者:2 周内发生过 ST 段抬高型急性心肌梗死、既往接受 PCI 术或 CABG 术、骨骼和运动障碍性疾病、骨折史、慢性肝病、甲状腺机能亢进症、甲状旁腺机能亢进症、高泌乳素血症闭经、卵巢切除术后、继发性高血压、风湿性关节炎、强直性脊柱炎、吸收不良综合征、癌症、长期卧床、近 1 年来服用过补钙制剂或类固醇、抗癫痫药、氟化物等影响骨矿盐代谢的药物(但不排除服用他汀类药物的患者)。对怀疑冠心病需要造影检查的患者,同时进行了骨密度检测。

2. 方法:(1)选择性冠状动脉造影检查:所有患者均接受了选择性冠状动脉造影检查,造影结果有两位事先不知道骨密度检测结果的有经验的心脏介入医生通过目测法判断,如果冠状动脉的主支血管,即前降支、回旋支、右冠,或它们主要分支或左主干,其中 1 支血管管径狭窄程度 $\geq 50\%$,即归类为冠心病组;反之,归类为对照组(非冠心病组)。(2)骨密度检测:使用美国 GE Lunar 公司的 PRODIGY 直接数字式双能 X 线骨密度仪测定所有患者腰椎($L_1 \sim L_4$)、右侧股骨颈、股骨全部的骨密度水平。根据 WHO 的标准^[5],将骨密度的结果分为 3 组:正常:T 值 $> -1SD$;骨量减少: $-2.5SD < T \text{ 值} < -1SD$;骨质疏松:T 值 $< -2.5SD$ 。

3. 血压的测量:用台式水银柱血压计测血压,患者测血压前休息 15 min,取坐位测右上臂肱动脉血压,连续测量 3 次,每次间隔 5 min,取平均值。收缩压、舒张压分别以柯氏音听诊法第 1 音、第 5 音为记录值。计算收缩压与舒张压之间的差称为脉压值。

4. 血液检测:受检者空腹 12 h 后,抽取前臂静脉血 2 ~ 3 ml,离心,抽取血清,由日立 7170 A 全自动生化分析仪进行化验分析。血液检查项目包括血钙(Ca)、空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TC)、甘油三

酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、血肌酐(Cr)、白蛋白(Alb)等。

5. 诊断标准:高血压按 WHO/ISH 诊断标准:收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg,或有高血压史,2 周内服用降压药血压正常者为高血压。高胆固醇血症诊断标准:TC > 5.72 mmol/L 或原先诊断为高脂血症服用他汀类药物者。糖尿病的判定参照 1997 年 ADA/WHO 的诊断标准。

6. 统计学方法:计数资料以例数表示,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料的显著性检验用 2×2 表的卡方检验,计量资料的显著性检验用 t 检验,两组间均数比较采用独立样本的 t 检验,多个样本均数比较用单向方差分析(One-way ANOVA)。在单因素分析基础上,对冠心病传统危险因素和骨密度进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料及相关生化指标比较:2012 年 8 月 ~ 2014 年 8 月期间,总共 411 位心内科住院患者接受冠脉造影和骨密度测定。冠脉造影结果显示 209 例患者至少有 1 支主支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 而被归为冠心病组;另外 202 例患者没有明显的冠脉血管狭窄(主支血管直径狭窄 $< 50\%$)被归类为对照组。如表 1 所示,传统冠心病危险因素单因素分析比较,冠心病组患者年龄明显大于对照组,性别比较中男性患冠心病者也明显多于女性。吸烟、高血压、糖尿病在冠心病组显著多于对照组,而高胆固醇血症无显著差别。冠心病组空腹血糖、SBP 均显著高于对照组,而 HDL 显著低于对照组。两组患者的 TG、TC、LDL、DBP 指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。资料显示,冠心病组的肌酐水平明显高于对照组,而血清白蛋白水平低于对照组。两组间的血钙水平、BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 对照组和冠心病组间骨密度的比较:如表 2 所示,与对照组相比较,冠心病组中有更多患者骨密度减低(包括骨量减少和骨质疏松)。但对局部骨密度值进行比较分析,股骨颈、股骨全部的骨密度分数在两组间,而椎骨 $L_1 \sim L_4$ 的骨密度分数在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 多因素的回归分析:根据上述单因素分析结果,对低骨密度(骨量减少和骨质疏松)、年龄、男性、BMI、糖尿病、高血压、吸烟、高胆固醇血症 8 个与冠脉狭窄($\geq 50\%$)可能相关的因素进行二项分类的

表 1 对照组与冠心病组间基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=202$)	冠心病组 ($n=209$)
年龄 (岁)	62.15 $\pm$ 10.13	67.55 $\pm$ 8.67 **
女性 [$n(\%)$]	109 (54)	88 (42.1) *
BMI (kg/m^2)	24.10 $\pm$ 3.28	24.57 $\pm$ 3.37
吸烟 [$n(\%)$]	57 (28.2)	89 (42.6) **
高血压 [$n(\%)$]	128 (63.4)	164 (78.5) **
糖尿病 [$n(\%)$]	35 (17.3)	67 (32.1) **
高胆固醇血症 [$n(\%)$]	53 (26.2)	67 (32.1)
SBP (mmHg)	140.93 $\pm$ 18.73	146.20 $\pm$ 24.02 *
DBP (mmHg)	83.25 $\pm$ 12.50	81.39 $\pm$ 11.67
FBG (mmol/L)	5.57 $\pm$ 1.68	6.03 $\pm$ 2.07 *
TC (mmol/L)	4.52 $\pm$ 1.02	4.46 $\pm$ 1.17
TG (mmol/L)	1.74 $\pm$ 1.27	1.75 $\pm$ 1.06
LDL-C (mmol/L)	2.61 $\pm$ 0.89	2.58 $\pm$ 0.91
HDL-C (mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.40	1.03 $\pm$ 0.25 *
Alb (g/L)	36.80 $\pm$ 3.69	35.87 $\pm$ 3.71 *
Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	74.32 $\pm$ 23.87	82.72 $\pm$ 36.57 **
Ca (mmol/L)	2.21 $\pm$ 0.09	2.21 $\pm$ 0.10

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 对照组与冠心病组间骨密度的比较

项目	对照组 ($n=202$)	冠心病组 ($n=209$)
低骨密度 [$n(\%)$]	109 (54)	186 (89) **
区域骨密度		
股骨颈	0.855 $\pm$ 0.148	0.802 $\pm$ 0.126 **
股骨全部	0.943 $\pm$ 0.156	0.892 $\pm$ 0.136 **
腰椎 $L_1 \sim L_4$	1.025 $\pm$ 0.201	1.000 $\pm$ 0.197

与对照组比较, ** $P < 0.01$

Logistic 回归分析。结果如表 3 所示,低骨密度 (OR = 3.79, 95% CI: 2.59 ~ 5.55) 与年龄 (OR = 1.03, 95% CI: 1.01 ~ 1.06)、男性 (OR = 1.78, 95% CI: 0.92 ~ 3.43)、BMI (OR = 1.08, 95% CI: 1.01 ~ 1.16)、糖尿病 (OR = 2.03, 95% CI: 1.16 ~ 3.55)、高血压 (OR = 1.84, 95% CI: 1.09 ~ 3.09)、吸烟 (OR = 2.90, 95% CI: 1.49 ~ 5.67) 危险因素相比具有最高的危险性,在本研究中,高胆固醇血症差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 冠心病危险因素二项分类的 Logistic 回归分析

项目	指标偏回归系数 (B)	优势比 (OR)	95% CI
低骨密度	1.332 **	3.79	2.59 ~ 5.55
年龄	0.032 *	1.03	1.01 ~ 1.06
男性	0.577	1.78	0.92 ~ 3.43
BMI	0.079 *	1.08	1.01 ~ 1.16
糖尿病	0.709 *	2.03	1.16 ~ 3.55
高血压	0.610 *	1.84	1.09 ~ 3.09
吸烟	1.070 **	2.90	1.49 ~ 5.67

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

骨质疏松症和心血管疾病一样,在老年人群中有着很高的发生率,而且它们的致残率和致死率都很高,给患者及其家庭和社会带来沉重的负担。以往认为两者没有什么内在的联系,但近年来许多临床研究和流行病学观察表明,骨质疏松症与心血管疾病和事件,包括死亡、脑卒中和冠心病之间有着密切的联系^[5-8]。Tanko 等^[5]对 2576 例绝经后女性进行 4 年随访观察,发现患有骨质疏松患者其发生心血管事件的危险性明显增加,并且这种危险性的增加与骨质疏松的严重程度成比例。Von der Recke 等^[6]发现骨密度值位于最低四分位数的绝经后女性人群的心血管病死率上升了 2 倍。同样,Marcelo 等对巴西绝经后老年女性 5 年随访研究发现,低股骨密度患者将来有较高的心血管病死率^[9]。Parhami 等^[10]发表了来自 Framingham 研究关于骨密度与冠心病发生率关系的 1 个观察结果,表明在低骨密度的妇女中有着更高的冠心病发生率。Parhami 等^[11]通过冠脉造影评价冠脉狭窄程度的方法表明在老年人群中低骨密度是冠心病和冠脉明显狭窄的独立危险因素。

本研究结果显示,低骨密度 (包括骨量下降和骨质疏松) 与造影证实的冠脉狭窄有显著的相关性,低骨密度患者冠脉明显狭窄 (血管直径狭窄 $\geq 50\%$) 的可能性增加。多因素的分析进一步表明,这种相关性是独立于年龄、性别和其他冠心病传统危险因素。众所周知,臀部 (包括股骨颈和/或股骨全部) 和腰椎这两个部位骨密度测定对判断骨质疏松是最佳的^[5]。本研究对股骨颈和股骨全部及腰椎 ($L_1 \sim L_4$) 的骨密度进行了测定,发现股骨颈以及股骨全部骨密度值与显著的冠脉狭窄有明显的相关性,而腰椎腰椎 ($L_1 \sim L_4$) 的骨密度值与冠心病没有相关性,对于后者,一个可能的原因是在老年人群中腰椎的退行性关节炎可使得该部位的骨密度假性升高^[5]。

Parhami 等^[11]认为血管和骨在分子和细胞水平有许多相似特征:骨和骨髓都包含有内皮细胞、前体成骨细胞、单核细胞来源的破骨细胞,而血管壁内也有类似的细胞存在。动脉硬化和骨质疏松都包含单核细胞的聚集,单核细胞在动脉上分化为巨噬细胞样泡沫细胞,在骨组织中分化为破骨细胞。动脉钙化与骨基质的矿化也非常相似。

同时,许多研究资料表明骨质疏松和冠状动脉粥样硬化在病因学上有共同之处。高脂血症是冠心病公认的危险因素,越来越多的资料表明高血脂不仅会

引起动脉粥样硬化形成,还可导致骨质疏松^[11-13]。Yamaguchi 等^[13]调查 214 例绝经后妇女血脂水平和骨质疏松的相关性,结果提示血脂水平与骨量和骨脆性密切相关。Luegmayr 等^[14]从细胞学水平研究了破骨细胞与胆固醇(TC)的关系,用 HDL 或环式糊精处理破骨细胞,去除破骨细胞中的 TC,破坏肌动蛋白等。证明了破骨细胞依赖于脂蛋白来调节细胞的 TC 水平,而这种调节过程控制破骨细胞的形成和生存,同时发现这一过程是通过 LDL 运输来的 TC 来提高破骨细胞的生存能力。Parhami 等^[12]体外观察氧化型 LDL 对成骨细胞分化的影响,氧化型 LDL 可抑制成骨细胞前体细胞向成骨细胞分化,使其骨钙素表达下降,体外形成钙结节减少。高血脂可能正是通过上述对成骨细胞和破骨细胞分化和功能的影响导致骨质疏松。但关于血脂与骨质疏松的关系仍有相反的意见,有待于进一步研究^[15,16]。高血压也是动脉粥样硬化和心血管疾病的危险因素,来自原发性高血压患者的代谢评价资料、流行病学调查结果及动物模型数据均支持钙营养状态与血压有关,钙摄入不足和骨钙丢失不仅可导致骨质疏松也可能是高血压发生的因素之一。

综上所述,本研究的初步结果提示,骨量减少和骨质疏松与冠脉狭窄程度之间有一定的相关性,骨量减少和骨质疏松的患者其发生冠脉明显狭窄的可能性增加。目前也有研究表明针对骨质疏松或冠心病的治疗对另一种疾病也有益处,如他汀类和二磷酸盐类药物的治疗不仅对冠心病有益也对提高骨密度有利,相信随着对这两类常见的老年性疾病关联性的进一步认识,将有助于冠心病诊断和治疗的提高。本研究样本量偏少,研究对象并非完全连续,且为非随机研究,骨密度是否能作为一种有用的预测冠心病或冠脉病变程度的工具,有待于进一步研究和探讨。

参考文献

- 1 Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2012,126(25):354-471
- 2 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task

- Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*,2013,34(38):2949-3003
- 3 Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, *et al.* Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*,2005,96(5):1059-1063
- 4 Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, *et al.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis[J]. *JAMA*,2006,295(2):180-189
- 5 Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, *et al.* Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women[J]. *J Bone Miner Res*, 2005,20(11):1912-1920
- 6 Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C, *et al.* The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality [J]. *Am J Med*,1999,106(3):273-278
- 7 Browner WS, Lui LY, Cummings SR, *et al.* Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(2):631-637
- 8 Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of brazilian elderly women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2006,61(2):196-203
- 9 Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, *et al.* Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study[J]. *Am J Epidemiol*,2004,159(6):589-595
- 10 Parhami F, Garfinkel A, Demer L, *et al.* Role of lipids in osteoporosis[J]. *Arterioscl Thrombosis Vas*,2000,20(11):2346-2348
- 11 Parhami F, Demer LL. Arterial calcification in face of osteoporosis in ageing: can we blame oxidized lipids? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1997,8(5):312-314
- 12 Parhami F, Jackson SM, Le V. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cell[J]. *Bone Min Res*,1999,14(12):2067-2078
- 13 Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, *et al.* Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Endocr J*,2002,49(2):211-217
- 14 Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, *et al.* Osteoclast formation, survival and morphology are highly depend on exogenous cholesterol lipoproteins[J]. *Cell Death Differ*,2004,11(Suppl 1):S108-S118
- 15 Tanko LB, Bagger YZ, Nielsen SB, *et al.* Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? [J]. *Bone*, 2003,32(1):8-14
- 16 Cappuccin FP, Meilahn E, Zmuda JM, *et al.* High blood pressure and bone mineral loss in the elderly white women: a prospective study [J]. *Lancet*,1999,354(9183):971-975

(收稿日期:2015-01-15)

(修回日期:2015-05-25)