

骨质疏松症与动脉粥样硬化相关发病机制的研究进展

张佳红, 周淑红, 雷尚文, 李子佳, 杨栋, 宫宁宁

(甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要 骨质疏松症和动脉粥样硬化均为中老年人常见病, 两者的发病机制存在共同之处。本文从西医学和中医学两个角度, 对骨质疏松症与动脉粥样硬化相关的发病机制进行了综述。

关键词 骨质疏松; 动脉粥样硬化; 中医病机; 综述

骨质疏松症是一种代谢性骨病, 主要病理特征为骨量减少、骨组织微细结构破坏, 可导致骨的脆性增加而易于发生骨折。动脉粥样硬化是一种循环系统疾病, 主要病理特征为血管钙化。骨质疏松症与动脉粥样硬化均多见于中老年人, 随着我国人口老龄化程度的加剧, 此类患者逐渐增多。骨质疏松症的发病机制目前尚未完全清楚, 近年来的研究发现, 骨质疏松症的发生与动脉粥样硬化有关^[1-3]。分析和总结骨质疏松症与动脉粥样硬化之间的关系, 有利于提高两者的临床疗效。本文就骨质疏松症与动脉粥样硬化相关发病机制的研究进展综述如下。

1 西医学对骨质疏松症与动脉粥样硬化发病机制的认识

1.1 骨保护素蛋白缺失 骨保护素蛋白是一种含有多个氨基酸的分泌型糖蛋白, 主要由成骨细胞、内皮细胞及平滑肌细胞等分泌, 广泛存在于人体的多种组织, 在骨代谢及血管钙化过程中起关键作用。Min 等^[4]对骨保护素基因敲除小鼠进行了相关研究, 发现骨保护素可通过抑制破骨细胞分化逆转骨质疏松进程, 并能通过阻断破骨细胞生成防止血管钙化。Orita 等^[5]研究发现, 当敲除小鼠骨保护素基因后, 其体内碱性磷酸酶含量显著升高, 同时伴有血管钙化, 提示骨保护素蛋白缺失可导致骨密度下降、血管钙化。Callegari 等^[6]将敲除骨保护素基因小鼠的血管平滑肌细胞分离后发现, 细胞内沉积较多的钙质, 认为骨保护素蛋白可通过调节核因子 κ B 受体活化因子配体对血管平滑肌细胞的促钙化作用抑制血管钙化。

1.2 骨硬化蛋白过表达 骨硬化蛋白是一种分泌型糖蛋白, 其参与骨吸收及骨形成过程, 对骨代谢有重

要调节作用, 骨硬化蛋白过表达可加速骨量流失, 导致骨质疏松。此外, 骨硬化蛋白对动脉粥样硬化形成也有重要作用。Winkler 等^[7]研究发现, 将骨硬化蛋白过表达小鼠的骨硬化蛋白基因敲除后其骨量较敲除前增加, 提示骨硬化蛋白过表达可导致骨量流失。当骨硬化蛋白减少时骨的生成增加, 提示骨硬化蛋白抗体能促进骨量增加^[8]。刘蕾等^[9]研究发现, 骨硬化蛋白可通过调节 Wnt 信号通路, 加速血管钙化, 促进动脉粥样硬化形成。Koos 等^[10]研究发现, 主动脉瓣钙化患者的血清骨硬化蛋白水平高于健康体检者, 且钙化程度与骨硬化蛋白水平呈正相关。

1.3 铁蛋白过载 铁蛋白在人体内分布广泛, 具有调节铁元素平衡、抗氧化等作用。人体内多数细胞的生理活动需要铁蛋白参与, 铁蛋白过载对骨质疏松症和动脉粥样硬化的发生具有重要影响。位艳伟等^[11]研究发现, 血清铁蛋白水平与骨密度呈负相关, 认为铁蛋白过载对骨质疏松症的病情变化有一定影响。孙瑞华^[12]研究发现, 冠心病患者冠状动脉的狭窄程度及病变支数与血清铁蛋白水平呈正相关, 认为铁蛋白过载是冠心病患者发生心血管事件的重要影响因素。张迪晖等^[13]研究发现, 女性血清铁蛋白水平与骨密度呈负相关, 认为血清铁蛋白水平是预测骨量下降的重要指标。经保生等^[14]按照血清铁蛋白水平将骨质疏松症患者分为正常组和升高组, 2 组均用唑来膦酸治疗, 结果血清铁蛋白水平正常组患者的椎体骨密度增加情况优于血清铁蛋白水平升高组, 提示血清铁蛋白水平与使用唑来膦酸后椎体骨密度增长值呈负相关。Chon 等^[15]研究发现, 绝经前女性的腰椎骨密度随血清铁蛋白含量增加而降低, 认为血清铁蛋白过载可导致骨量降低。

1.4 骨桥蛋白高表达 骨桥蛋白是由成骨细胞等分

泌的细胞外基质蛋白,对成骨细胞的增殖及分化等有重要作用。此外,骨桥蛋白还可诱导破骨细胞发挥骨吸收作用。Feldbrin 等^[16]研究发现,绝经后女性的血清骨桥蛋白水平与骨密度呈负相关。童雪影等^[17]研究发现,老年骨质疏松症患者的骨桥蛋白呈高表达状态。Luna - Luna 等^[18]研究发现,骨桥蛋白的表达与动脉粥样硬化斑块的形成呈正相关,骨桥蛋白可通过相关信号通路促进动脉粥样硬化斑块形成。

2 中医学对骨质疏松症与动脉粥样硬化发病机制的认识

骨质疏松症属于中医学“痿证”范畴,病变在骨,其本在肾^[19]。动脉粥样硬化的病位涉及心、脑、肾及全身脉管,属于中医学“脉痹”范畴^[20]。骨质疏松症与动脉粥样硬化的发病机制有共同之处,即络脉病变、血液浊化及心肾不交。

2.1 络脉病变 络脉包括血络和气络,血络和气络相伴而行,是气血运行的载体^[21]。《类经》载:“血脉在中,气络在外。”络脉中的血络相当于西医学的微循环系统,动脉粥样硬化等疾病可参照中医学“络病”进行治疗^[21]。心、脑、肾在结构上通过络脉联系,当络脉病变,会引起心、脑、肾同时或相继发病^[22]。《医林改错》载:“久病入络为瘀。”动脉粥样硬化与痰浊、血瘀有关,病情日久痰瘀互结即形成动脉粥样硬化斑块,可参照络脉病变论治^[23]。

2.2 血液浊化 血液由水谷之精化生,血的运行与血液的清浊有关。《黄帝内经》载:“刺壮士真骨、坚肉、缓节……此人重则气涩、血浊。”血液具有清纯之性,若其性状改变或运行障碍,可导致血液浊化,从而引起血管钙化及骨质疏松等病症^[24]。冠心病患者的中医证候分布中,血瘀证占比最高,提示血液浊化是引起冠心病的重要原因^[25]。此外,血流速度改变或血液成分异常,均会导致血管内皮损伤、动脉粥样硬化斑块形成^[26]。

2.3 心肾不交 心与肾的关系,主要表现为“心肾相交”,包括水火既济、精神互用等。水火既济:心火须下降于肾,使肾水不寒;肾水须上济于心,使心火不亢。精神互用:心藏神,肾藏精;精能化气生神,神能统驭精气。《理虚元鉴》载:“心肾不交……体倦骨痿。”心的功能紊乱,可影响肾的功能,从心肾关系出发辨治骨质疏松症符合中医整体观念的要求^[27]。有研究发现,老年动脉粥样硬化患者的骨密度显著下

降,且动脉粥样硬化程度越严重骨密度下降越明显^[28]。此外,还有研究发现,骨质疏松程度与冠状动脉钙化程度呈正相关,提示骨质疏松症与冠状动脉病变之间有关联^[29]。

3 小结

骨质疏松症与动脉粥样硬化均为临床常见病,两者的发病机制存在诸多共同之处,且两者的发病存在互为因果的关系。深入研究骨质疏松症和动脉粥样硬化的发病机制,明确两者的关系,有利于提高两者的临床疗效,但目前两者的发病机制仍未完全明确,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN S J, LIN C S, LIN C L, et al. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: A Population-based Cohort Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(27): e1146.
- [2] LEE S N, CHO J Y, EUN Y M, et al. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2016, 19(5): 458 - 462.
- [3] 祁慧萌,赵心,王爽,等. 中老年骨质疏松与下肢动脉粥样硬化相关性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(5): 478 - 480.
- [4] MIN H, MORONY S, SAROSI I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(4): 463 - 474.
- [5] ORITA Y, YAMAMOTO H, KOHNO N, et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification development of new animal model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(9): 2058 - 2064.
- [6] CALLEGARI A, COONS M L, RICKS J L, et al. Increased calcification in osteoprotegerin - deficient smooth muscle cells: Dependence on receptor activator of NF - κ B ligand and interleukin 6 [J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(2): 118 - 131.
- [7] WINKLER D G, SUTHERLAND M K, GEOGHEGAN J C, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist [J]. *EMBO J*, 2003, 22(23): 6267 - 6276.
- [8] 张树东,祝孟海,李世飞,等. 骨硬化蛋白与骨质疏松: 治疗的新方向 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(36): 5847 - 5854.
- [9] 刘蕾,张树俭,徐晓娜,等. 腹膜透析患者血清骨硬化蛋白与冠状动脉钙化及骨密度的关系 [J]. *中国中西医结合*

- 合肾病杂志, 2018, 19(7): 592 - 595.
- [10] KOOS R, BRANDENBURG V, MAHNKEN A H, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study [J]. J Heart Valve Dis, 2013, 22(3): 317 - 325.
- [11] 位艳伟, 柳达, 付平, 等. 血清铁蛋白与血清铁调素在老年原发性高血压合并骨质疏松中作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 87 - 90.
- [12] 孙瑞华. 冠心病患者血清铁蛋白、总铁结合力、血清铁蛋白/总铁结合力水平与冠状动脉病变及心血管事件的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(13): 1897 - 1899.
- [13] 张迪晖, 黄泽鑫, 罗斌. 体检女性血清铁蛋白与骨密度的关系 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(25): 75 - 78.
- [14] 经保生, 贾鹏, 陆政峰, 等. 唑来膦酸治疗椎体骨质疏松的疗效与铁蓄积的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(2): 126 - 130.
- [15] CHON S J, CHOI Y R, ROH Y H, et al. Association between levels of serum ferritin and bone mineral density in Korean premenopausal and postmenopausal women: KNHANES 2008 - 2010 [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114972.
- [16] FELDBRIN Z, LUCKISH A, SHARGORODSKY M. Effects of long-term risedronate treatment on serum ferritin levels in postmenopausal women with osteoporosis: the impact of cardiovascular risk factor load [J]. Menopause, 2016, 23(1): 55 - 59.
- [17] 童雪影, 唐祖胜, 陈敏, 等. 骨桥蛋白的增龄性变化对骨质疏松症的影响 [J]. 中国老年保健医学, 2015, 13(4): 42 - 43.
- [18] LUNA - LUNA M, CRUZ - ROBLES D, ÁVILA - VANZZINI N, et al. Differential expression of osteopontin, and osteoprotegerin mRNA in epicardial adipose tissue between patients with severe coronary artery disease and aortic valvular stenosis: association with HDL subclasses [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 156.
- [19] 王和鸣, 黄桂成. 中医骨伤科学 [M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 373 - 374.
- [20] 陈志强, 杨关林. 中西医结合内科学 [M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 175.
- [21] 王永炎, 常富业, 杨宝琴. 病络与络病对比研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 1 - 6.
- [22] 邱瑞瑾, 高永红, 商洪才, 等. 病络理论指导下脑、心、肾一体化中西医结合防治体系的构建 [J]. 中医杂志, 2016, 57(5): 361 - 365.
- [23] 李红梅, 王婧文, 孙晓婷, 等. 络风内动与动脉粥样硬化斑块内血管新生 [J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1462 - 1465.
- [24] 何伟. 心肺系疾病继发骨质疏松症的病络机制及科学内涵 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1241 - 1245.
- [25] 荣杰, 许颖智, 张军平. 冠心病患者介入术前术后中医证候演变规律分析 [J]. 中医杂志, 2012, 53(23): 2027 - 2030.
- [26] 漆仲文, 王晓景, 仲爱芹, 等. 基于育心保脉理论调治冠心病危险因素 [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1192 - 1195.
- [27] 韩秀文, 王进. 心肾相交理论对治疗骨质疏松症指导作用的研究 [J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(6): 32 - 33.
- [28] 朱伟慧, 张力. 老年人骨质疏松与颈动脉硬化间的相关性分析及干预策略 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6869 - 6871.
- [29] 汪弢, 卢辉和, 盛臻强, 等. 骨质疏松症与冠状动脉病变严重程度的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(6): 118 - 121.

(收稿日期: 2020-12-01 本文编辑: 郭毅曼)